

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Айламазян Э. К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода // Росс. вестник перинатологии и педиатрии — 1999. — Т.44, — № 3. — С. 6-10
- 2 Богданова Н. М. Развитие детей раннего возраста с внутри утробным заражением (инфицированием): автореф. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — С.20
- 3 6 Здоровье детей России: Состояние и проблемы // Под ред. А. А. Баранова. — М.: 1999. — С.273
- 4 Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. П. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 4-10
- 5 Инфекции во время беременности // Материалы учебного семинара ВОЗ: Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь. — 2002. — Модуль 5.
- 6 Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В.Римарчук. — М.: 2002. — С. 306-351.

Ж.Т. ДОСБАЕВА, М.З. АЖАХМЕТОВА, Д.К. ОМАРБЕКОВА, А.Б. ЕРКАСЫМОВА
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ЖАЙ ГЕРПЕС ЖӘНЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯМЕН ХОЛЕСТАЗ СИНДРОМЫНЫҢ БАЛАЛАРДАҒЫ КЛИНИКАСЫ

Түйін: Нәрестелер мен 3 айға дейінгі балалардағы холестааз синдромы жатыр ішілік инфекциялармен шақырылған. Жай герпес және цитомегаловирусты инфекция кезінде жиі патологиялық өзгерістер анықталынады.

Түйінді сөздер: нәрестелер, холестааз синдромы, жай герпес вирусы, цитомегаловирусты инфекция.

УДК 616.36-002.2-08:615.451(0532)

Г.Г. КУТТЫКУЖАНОВА, А.Ж. ИСКАКОВА, С.Б. РЫСПАНБЕТОВА, М.Б. САРБАСОВА, А.О. БАЙМЕНОВА
*Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова
Кафедра детских инфекционных болезней*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ И РИБАВИРИНОМ

Противовирусная терапия ХВГ С у детей остается трудно решаемой проблемой из-за особенностей метаболизма лекарственных препаратов в детском организме, фоновых заболеваний. Пролечены Пегинтроном с рибовирином 32 ребенка с ХВГ С, из них 3 ребенка имели микст-гепатит В+С. 5 детей до этого лечились стандартным интерфероном. 12 детей были больны кроме ХВГ С еще и острым лейкозом (ОЛ). Пациенты с 1 генотипом ВГС имели продолжительность терапии 48 недель, с генотипами 2,3-24 недели. УВО получен при 1 генотипе- в 46 % случаев, при 2,3 генотипе- 78%. Зависимость результатов была от предшествующей вирусной нагрузки и наличия фонового онкогематологического заболевания.

Ключевые слова: Пегинтрон, рибавирин, гепатит С, лечение, дети

Противовирусная терапия детей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С) остается актуальной проблемой. Хотя уже накоплен опыт лечения детей Пегинтроном в комбинации с рибавирином с 2005 года [1-5]. Результаты полученные разными авторами неоднозначны, так как они зависели и от количества пролеченных больных (минимально были группы 6-10 человек), от подборки пациентов. Так у одних авторов результаты лечения были скромными, когда устойчивый вирусный ответ (УВО) был 30%, группа была малочисленной, часть детей страдала гемофилией, большинство детей до этого лечились стандартными интерферонами [1]. У других авторов УВО составил от 44 до 58% при 1 генотипе вируса, у детей со 2,3 генотипами УВО был 100% [2,3,4,5]. Степень эффективности противовирусной терапии зависит и от фонового состояния организма ребенка, т.к. метаболизм препаратов в детском организме иной, чем у взрослых о чем нужно помнить при назначении лечения [6]. Особенно с большими трудностями мы столкнулись при лечении детей с фоновым онкозаболеванием крови, о чем упоминают и другие авторы [7]. Даже при лечении ХВГ С у них в период ремиссии онкопатологии возникает ряд

трудностей в назначении дозы препаратов, продолжительности терапии. В сообщениях некоторых авторов положительный ответ при лечении таких больных получен в 41% случаев [7]. Учитывая вариабельность полученных данных разными авторами, **Целью** работы была оценка результатов лечения Пегинтроном и рибавирином детей с ХВГ С, переносимости и безопасности препаратов.

Материал и методы

32 больных ХВГ С наблюдались 18 месяцев в гепатокабинете при Детской инфекционной клинической больнице г.Алматы (главный врач Е.К.Алиби) с мая 2011 по ноябрь 2012 года. Возраст детей: 3-11 лет- 21 ребенок и 12-17 лет- 11 подростков. Характеристика пациентов дана в таблице 1.

Из 32 детей и подростков у 3-х выявлена микст-инфекция: ХВГ В+С, на фоне переносимого острого лейкоза (ОЛ). В целом 12 детей имели кроме ХВГ еще и ОЛ, в период заболевания которым был диагностирован ХВГ. На момент взятия детей для лечения противовирусными препаратами ОЛ находился в фазе ремиссии.

Таблица 1

Характеристика пациентов	Кол-во
Пол:	
Мужской	22
Женский	10
Средний возраст	10,4
Путь заражения:	
Вертикальный	2
Трансфузия/парентеральный	19
Контакт в семье	1
Другое	10
Начальный уровень АЛТ:	
Норма, п	29
Отклонение, п	3
Начальная вирусная нагрузка:	
низкая вирусная нагрузка(≤ 600000 МЕ/мл)	22
высокая вирусная нагрузка(≥ 600000 МЕ/мл)	10
Генотип:	
1	22
2,3	9

Ранее лечились стандартным интерфероном (роферон) 5 детей без положительного ответа. Преимущественный путь инфицирования был парентеральный, трансфузионный (таблица 1). Преобладали мальчики (таблица 1). Критерии исключения детей из противовирусной терапии были таковые же как и у взрослых. Все больные получили лечение Пегинтроном в дозе 60 мкг/м² поверхности тела 1 раз в неделю и ребетол (Рибавирин) в дозе -15мг/кг внутрь в сутки в 2 приема, в течение 48 недель для генотипа 1. Пациентом с генотипами 2,3 был проведен 24 недельный курс противовирусной терапии. 2 пациента выбыли из лечения, 1-на 24 неделе из-за отсутствия полного раннего вирусологического ответа (РВО) и определяемой вирусной нагрузки и еще 1-на 20 неделе из-за рецидива ОЛ, развития тромбоцитопении ниже 40тыс. У всех пациентов определяли HCV- RNA методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) каждые 3 месяца до конца терапии и после окончания терапии в течение 6-ти мес. 1 ребенок с неопределенным генотипом вируса лечился

продолжительностью курса как с генотипом 1. Исходные АЛТ у 29 пациентов были в пределах нормы, только у 3 детей отмечался цитоллиз (таблица 1) в пределах низкой и средней степени активности процесса. В первый месяц по показаниям чаще проводили физикальное обследование, ОАК, б/х. В дальнейшем биохимический анализ крови, тесты функции щитовидной железы, ОАК, ОАМ исследовали 1 раз в 3 месяца. У всех пациентов тесты на гормоны щитовидной железы были в пределах нормальных величин. У всех больных исключили поражение печени другой этиологии. Первичным критерием эффективности было определение вирусной нагрузки (методом ПЦР). Критерием вирусного ответа был отрицательный результат через 8-12 мес (РВО) и отрицательный ответ после 6-ти мес до 18 мес (Устойчивый вирусный ответ-УВО).

Результаты и обсуждение

Устойчивый вирусный ответ был достигнут в разные сроки, на что в первую очередь влиял генотип С вируса (рисунок 1).

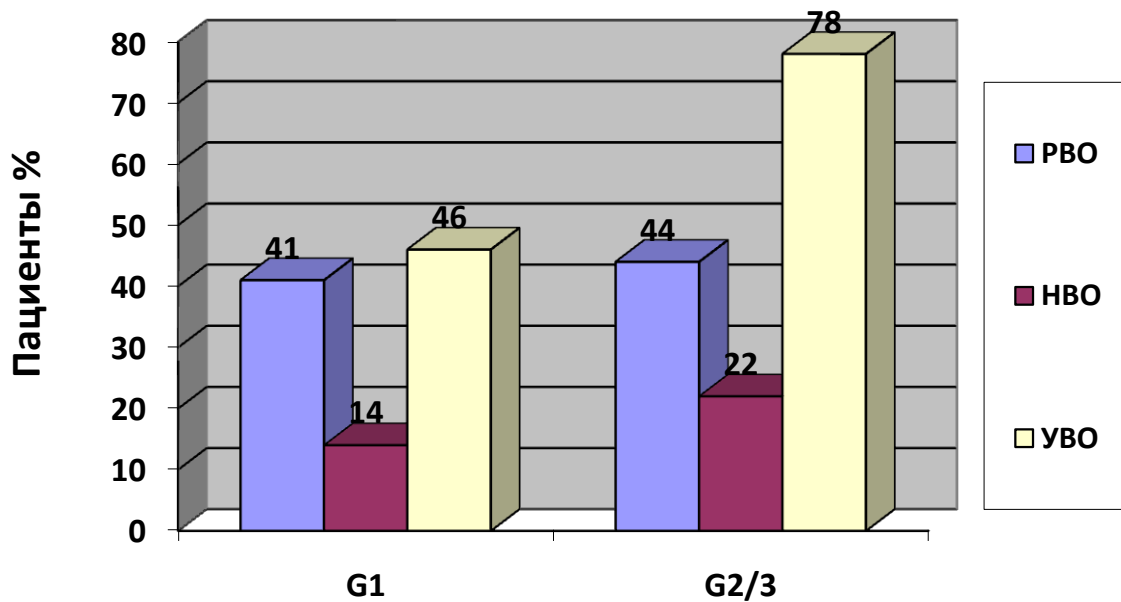


Рисунок 1 - Результаты лечения

Неответчики: с ген.1-9 пац.(41%), из них 2 с микст –инфекцией, с генотипом 2,3 – 1 (11%), рецидив после окончания курса лечения у 1(генотип 2)

Так при 1 генотипе УВО получен у 10 (46%) из 32 детей, при этом у 9 из них был РВО. Неполный вирусологический ответ (НВО)-дали 3 пролеченных, из них 1 завершил лечение с развитием УВО, остальные 2 попали в число неответчиков. В целом неответчиков среди пациентов с 1 генотипом вируса-оказалось 9 (41%) (рисунок 1). Среди неответчиков были 2 детей с микст-инфекцией (В+С) в сочетании с ОЛ. Неответчиками явились преимущественно дети, имевшие Гепатит С в сочетании с ОЛ (6 из 9). Более лучшие результаты получены у больных со 2 и 3 генотипами ВГС (рисунок 1). УВО у них получен у 7 из 9

пролеченных (78%). При этом РВО отмечен у 6 из 9 пациентов, НВО у 1. Неответчиками были-1 пациент, и еще у 1 (с генотипом 2) наблюдался рецидив после окончания 24 недельного курса лечения, но при этом предварительно он отреагировал на противовирусную терапию РВО. Это свидетельствует о том, что ему необходимо продолжение лечения до 48 недель. На результаты лечения влияли кроме генотипа вируса еще и исходный уровень вирусной нагрузки. Так при высокой вирусной нагрузки (ВВН) УВО был достигнут в 25% случаев, при низкой вирусной нагрузке (НВН) УВО- в 93%. Исходный уровень АЛТ не влиял на результаты лечения. Переносимость Пегинтрона и рибовирина в целом была хорошей. Были прогнозируемые побочные эффекты (таблица2).

Таблица 2 - Побочные эффекты терапии

Нежелательные явления	Кол-во
Гриппоподобный синдром	32(100%)
Снижение аппетита	32(100%)
Тошнота в первые сутки после инъекции	24(75%)
Реакция в месте введения препарата	5(16%)
Сухость кожи	32(100%)
Усиленное выпадение волос (дети пуберт.периода)	4(12,5%)
Раздражительность (дети пуберт.периода)	3(9,4%)
Депрессия	1(3%)
Усталость у детей школьного возр.в первые сутки после введения	
Гематологические сдвиги (нейтропения, лейкопения, тромбопения)	4(12,5%)

Кроме 2 детей (у 1 тромбопения), где мы считаем, что это было связано с рецидивом ОЛ (таблица 2) еще у 2-х детей было кратковременное снижение дозы из-за гематологических проблем. Только 1 больной из 5- ранее получавший стандартный интерферон не ответил на лечение Пегинтроном и рибовирином, у него ХВГС был в сочетании с ОЛ.

Заключение: Таким образом, результаты лечения детей с ХВГС позволяют назначить им комбинированной терапии

Пегинтрона с рибавирином. При этом лечение возможно и при сочетании у них с ОЛ, но только в фазе ремиссии. Переносимость препаратов достаточно хорошая. Продолжительность лечения при 2,3 генотипах необходимо в некоторых случаях продолжить более 24 недель, изучив все предикторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Robert D. Baker, Deborah Dee, Susan S. Baker. Эффективность пегилированного интерферона альфа-2b рибавирина у детей с хроническим гепатитом С. //J. Clin Gastroenterol, 2007. – 41. – С. 111-114.
- 2 Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology, 2005. – 41. – P.1013-1018.
- 3 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med., 2002. – 347. – P. 975-982.
- 4 Paloma Jara, MD, Loreto Hierro, MD, et al. Efficacy and safety of Peginterferon-alfa 2b and Ribavirin Combination Therapy in Children hepatitis C with chronic infection. Pediatr infect Dis J, 2008. – 28. – P.100-106.
- 5 Shiffman ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology, 2004. – 126. – P. 1015-1023.
- 6 Запруднов А.М. Детская гастроэнтерология : почему успехи более чем скромны. Медиц.вестн. Избранные статьи, 2001. - 3 . – С.166.
- 7 Желудкова О., Русанова М., Сигарева И. Современная терапия хронического гепатита с у детей со злокачественными новообразованиями в период ремиссии. «Врач», 2009. – 11. – С. 5-10.

Ғ.Ғ. ҚҰТТЫҚОЖАНОВА, А.Ж. ИСКАКОВА, С.Б. РЫСПАНБЕТОВА, М.Б. САРБАСОВА, А.О. БАЙМЕНОВА

С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ.

«Балалар жұқпалы аурулары» Алматы қ.

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ С НАУҚАС БАЛАЛАРДЫ ПЕГИЛИРЛЕНГЕН ИНТЕРФЕРОНДАРМЕН ЖӘНЕ РИБОВИРИНМЕН ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Түйін: СВГ С вирусы қарсы терапиясы бала ағзасындағы дәрілік препараттардың метаболизмінің ерекшелігіне, фондық ауруларға байланысты қиын мәселе болып қалып отыр. СВГ С науқас 32 бала Пегинтронмен және рибавиринмен емделді, соның ішінде 3 балада микст-гепатит В+С. Осыған дейін 5 бала стандартты интерферонмен емделген. 12 бала СВГ С бірге жедел лейкозбен (ЖЛ) науқас болған. Пациенттер ВГС 1 генотиппен емдеу ұзақтығы 48 апта, тұрақты вирусологиялық жауап 46 % құрастырды, ал 2,3 генотиппен - 24 апта емделді, және жауап 78% болды. Нәтижелері алдыңғы вирустық жүктемеге және онкогематологиялық аурудың бар болуына байланысты болды.

Түйінді сөздер: Пегинтрон, рибавирин, гепатит С, емі, балалар

G.G. KUTTYKUZHANOVA, A.ZH. ISKAKOVA, S.B. RYSPANBETOVA, M.B. SARBASSOVA, A.O. BAIMENOVA
The Kazakh National Medical University after S.D.Asfendiyarov, Almaty

RESULTS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON AND RIBOVIRIN

Resume: Chronic hepatitis C antiviral therapy in children remains intractable problem due to the particular metabolism of drugs in the child's body, background diseases. Treated with PegIntron ribovirin 32 children with chronic hepatitis C, including 3 children had the mixed hepatitis B + C. 5 children had been treated for by standard interferon. 12 children were sick more than chronic hepatitis C and acute leukemia (AL). Patients with HCV genotype 1 had a duration of 48 weeks of therapy, with genotypes 2,3-24 weeks. SVR in genotype obtained - in% of cases, genotype 2.3 - 78%. The results, depended on the previous viral load and the presence of background hematologic malignancies.

Keywords: PegIntron, ribovirin, hepatitis C, therapy, children

УДК 616-053.2-056.3:615.835

Ж.Б.ИСПАЕВА, Т.Б.СЕНЦОВА¹, В.А.РЕВЯКИНА¹, С.Н.ДЕНИСОВА², И.В.ВОРОЖКО¹, О.Ю.МОНОСОВА¹, О.О.КИРИЛЛОВА¹,
А.М.ТИМОФЕЕВА, К.Ж.СЫРБАЕВА¹

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, г.Алматы,

¹НИИ питания РАМН, Москва

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва

ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Оценить динамику растворимых маркеров апоптоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом для уточнения механизмов иммунопатогенеза и оптимизации диетотерапии.

Ключевые слова: маркеры апоптоза, атопический дерматит, дети.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 66 детей в возрасте от 1.5 до 12 мес. с атопическим дерматитом (47 мальчиков и 19 девочек) на искусственном вскармливании. При аллергологическом обследовании у всех детей была выявлена сенсибилизация к белку коровьего молока. Наличие аллергенспецифических IgG и IgE антител к белку коровьего молока, его фракциям и белку козьего молока явилось основанием для включения детей в первую группу детей, которая получала гидролизаты в качестве диетотерапии (27 детей), а 39 детей второй группы - у которых не было выявлено сенсибилизации к белку козьего молока, получали смеси на его основе. Содержание растворимых маркеров апоптоза (sCD153, каспазы-8, sFas-L, каспазы-9 и аннексина-5) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA).

Результаты: Полученные результаты свидетельствовали об активации сигнальных систем апоптоза у детей с атопическим дерматитом (АтД) за счет повышения уровней sFas-L и sCD153. Содержание каспаз-8 и -9 было достоверно ниже, чем в контрольной группе, что отражало нарушение в элиминации измененных иммунокомпетентных клеток. Концентрации аннексина-5 были значительно снижены у детей с АтД по сравнению с контрольной группой. Оценивая динамику исследованных показателей у детей с АтД при проведении диетотерапии, отмечено статистически достоверное повышение уровня каспазы-9 в обеих группах. Уровень каспазы-8 повышался только в группе детей использовавших смеси на основе козьего молока. Статистически значимых различий содержания sFas-L, sCD153 и аннексина-5 на фоне диетотерапии не было выявлено в обеих группах.

Заключение: Полученные данные свидетельствовали об участии sCD153, каспазы-8, sFas-L, каспазы-9 и аннексина-5 в реализации аллергического воспаления у детей раннего возраста с АтД. Диетотерапия с использованием смесей на основе козьего молока способствовала более физиологичному восстановлению эффекторного звена апоптоза.

Согласно современным представлениям апоптоз – это процесс, возникающий в клетке в результате внутреннего или внешнего сигнала определенной интенсивности и развивающийся по типичной для данной клетки программе [1]. В процессе апоптоза сохраняется целостность клеточных мембран и внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждение тканей и лейкоцитарная инфильтрация. В результате апоптоза происходит физиологическая смена клеточных поколений во

всех тканях организма, в том числе и в иммунной системе, благодаря чему обеспечивается физиологическое равновесие гомеостаза [2].

Экспериментальными работами последних лет доказано, что активация апоптоза может происходить двумя основными путями: рецептор-опосредованным, при котором индуктором апоптотических изменений выступает комплекс Fas/Fas-L и др., и митохондриальным, за счет высвобождения цитохрома С и других апоптотических белков – регуляторов митохондриальных событий [3]. При сигналинге опосредованном Fas/Fas-L в результате цепочки взаимодействия «лиганд-рецептор-адаптер-эффектор» формируются агрегаты, в которых происходит активация каспазы-8 [4]. При высвобождении цитохрома С, белка Араф-1 и митохондриальных белков активируется каспаза-9. В дальнейшем каспазы -8 и -9 воздействуют на эффекторные каспазы -3, -6 и -7, что приводит к протеолитическому расщеплению белков клетки [5]. Таким образом, каспаза-8 выступает маркером инициации эффекторного звена апоптоза при рецепторном сигналинге, а каспаза-9 – при митохондриальном [6]. Следует отметить, что рецепторный и митохондриальный пути взаимодействуют и взаимно регулируются [7]. Поэтому в настоящее время процессы апоптоза оцениваются по белкам в зависимости от их преимущественного участия либо во внешнем (рецепторном), либо во внутреннем (митохондриальном) пути активации [8].

Доказано, что помимо CD120a, CD95, TRAIL-R1, TRAIL-R2 триггером апоптоза может выступать белок CD153, также являющийся представителем суперсемейства TNF, и экспрессирующийся преимущественно на активированных Т-, В-клетках и моноцитах [9]. Его растворимая форма (sCD153) с высоким аффинитетом связывается с рецептором CD30, находящимся на клеточной мембране, однако конкретные механизмы приводящие к программируемой клеточной гибели с участием данного рецептора до настоящего времени остаются малоизученными.

В настоящее время установлено, что биологическая роль аннексина-5 при апоптозе неоднозначна. Экспериментальными работами показано, что аннексин-5 попадает во внеклеточное пространство в результате гибели клеток, при этом отсутствует специфичность его в отношении апоптоза. В терминальных стадиях апоптоза он связывается с белковыми структурами на внешней стороне плазматической мембраны, ингибируя провоспалительную активность клеток, что проявляется