

значимых артериальных магистралей головного мозга с учётом их практической значимости на этапах онтогенеза человека.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Горячева Л.Г., Романцов М.Г., Сологуб Т.В.

*Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им.И.И.Мечникова*

Несмотря на наметившуюся в России в 2000-2004 гг. тенденцию к снижению заболеваемости парентеральными гепатитами (ВГ В с 42 до 10,4 на 100 тыс.нас., ВГ С с 21,1 до 4,8 на 100 тыс.нас.), они остаются подлинной угрозой нации в связи с наличием малосимптомных, хронических форм (нередко диагностируемых на стадии осложнений - цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

В педиатрии риск заражения детей увеличивается за счет роста инфицированных женщин детородного возраста и перинатальной передачи инфекции.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении ВГ В и С, многие вопросы оказываются нерешенными. Течение заболевания у детей, инфицированных в первые годы жизни, имеет свои особенности, связанные с иммунным ответом. Персистирование вируса обусловлено нарушением баланса Th1 и Th2 в сторону активации цитокинов, продуцирующихся Th2, и снижением уровня интерферонов.

Сложной остается терапия ХВГ. Лидером среди препаратов, применяемых при лечении гепатитов, по-прежнему являются интерфероны. Однако их эффективность не превышает 20-40% и зависит от многих факторов (генотипа вируса, уровня вирусной РНК/ДНК, активности воспалительного процесса в печени). Исключение составляет пег-интерферон, эффективность которого существенно выше, но он, имеет возрастные ограничения для использования у детей.

В связи с этим постоянно ведется разработка оптимальных схем и поиск альтернативных методов терапии.

Под наблюдением находилось более 2600 человек (в возрасте от 0 до 15 лет с HBV-и HCV-инфекцией) Все больные дети были инфицированы HBV и HCV в первые годы жизни, и у большинства (74%) заболевание имело хроническое течение. Клинико-биохимическое обследование детей проводилось не менее 3-х раз в год и включало клинический осмотр, стандартные биохимические методы исследования.

Этиология заболевания и активность вирусного процесса устанавливались на основании выявления в крови специфических маркеров гепатитов: HBsAg, анти-HBc, HBeAg, анти-HBe, суммарных анти-HCV, антител к структурным и неструктурным белкам (core, NS3, NS4, NS5) и их avidности методом ИФА;

определения ДНК/РНК вирусов, в том числе и количественное, и генотипа HCV методом PCR. Иммунологическое обследование провѣдилось в динамике наблюдения и включало фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+), определение концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии (Manchini G., 1964), общего IgE и цитокинов IL-4, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и  $\alpha$ -IFN методом ИФА.

В качестве этиотропной терапии использованы противовирусные средства: генноинженерный интерферон IFN- $\alpha$  (Интераль, Виферон), индуктор интерферона Циклоферон, синтетический нуклеозид Ламивудин (Зеффикс), а в качестве патогенетической: гепатопротекторы (Лив-52, Карсил).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Выявленные нарушения иммунной защиты обосновывают целесообразность проведения противовирусной и иммуномодулирующей терапии. В протоколы ПВТ, согласно рекомендациям Euroher (1996г.) и Консенсуса по ВГ С (2002г.) включались больные с маркерами репликации вируса (HBeAg, ДНК-HBV, РНК-HCV), повышенным уровнем АлАТ и отсутствием признаков холестаза, тяжелой соматической патологии, в т.ч. аутоиммунной, острых бактериальных, грибковых инфекций, цирроза печени.

**Критериями эффективности** терапии явились частота полной ремиссии (сочетание к концу лечения нормализации биохимических показателей и исчезновение маркеров репликации), частота стабильной (сохранение полной ремиссии через 6 месяцев после окончания лечения) и длительной ремиссии (сохранение полной ремиссии через 12 и более месяцев после окончания лечения).

Впервые детям, инфицированным от матерей ВГ В, в возрасте 6-12 месяцев был назначен препарат Циклоферон (доза 10мг/кг/сут., в/м через 48 час., № 15). После завершения курса элиминация вируса с исчезновением HBsAg установлена в 42,8 $\pm$ 10,8% случаев, что в 2,5 раза выше спонтанной элиминации HBV, отмечаемой рядом авторов у детей 1-го года жизни [Шарара А. 2000]. Больным ХВГ В (1,5-6 лет) длительность курса составляла 3- месяца, тем не менее, полная ремиссия достигнута лишь в 34,5 $\pm$ 8,4% случаев, а стабильная в 21,9 $\pm$ 7,4% случаев (рис.1).

Комбинированная схема терапии Виферон+Циклоферон у данной категории больных в тех же дозах, но в течение 6 месяцев способствовала установлению полной ремиссии в 46,1 $\pm$ 9,7. Однако стойкого прекращения репликации вируса и его элиминации из организма даже при комбинированной терапии не получено. Стабильная ремиссия зарегистрирована в 30,8 $\pm$ 9,0% случаев.

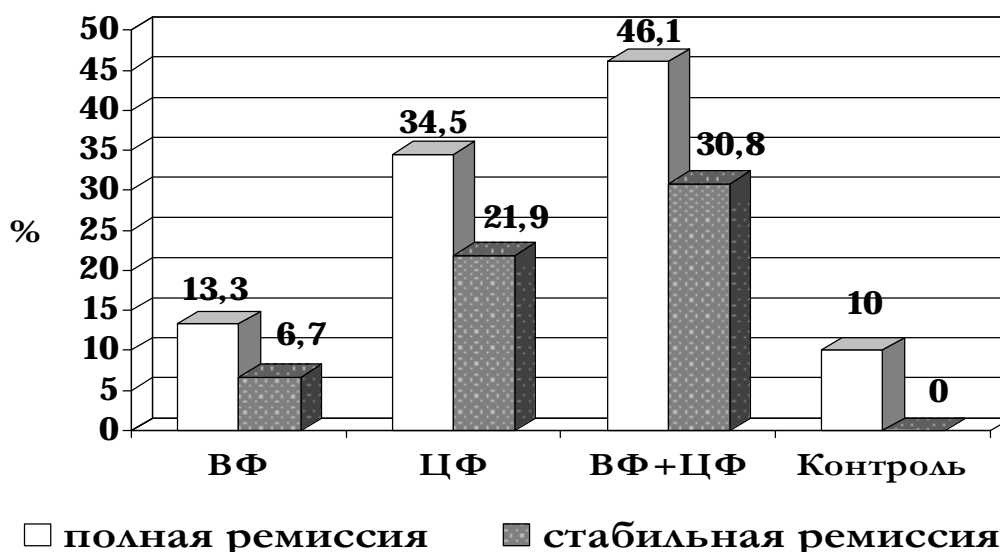


Рисунок 1. Эффективность препаратов Виферон и Циклоферон у детей с ХВГ В

Лечение детей, инфицированных от матерей HCV, сложный и мало изученный вопрос, по которому полностью отсутствуют какие-либо рекомендации. Применение циклоферона у больных с ХВГ С показало снижение уровня «вирусной нагрузки» у 70% детей. При уровне виремии до 900 тыс. МЕ/мл ее снижение было в 3-5 раз, а при уровне более 1млнМЕ/мл - в 1,7-1,9 раза. В контрольной группе снижение виремии отмечалось лишь у 20% в 1,4 раза.

Данные результаты послужили основанием для проведения комбинированной терапии больным ХВГ С (Виферон+Циклоферон). Однако полная ремиссия в этой группе была зарегистрирована лишь в 25,0±12,5%, а в течение года наблюдения она еще снизилась на 5,0%. Таким образом, результаты как моно-, так и комбинированной терапии Вифероном и Циклофероном при HCV-инфекции оказались менее успешными, чем при HBV-инфекции.

Критерием высокой эффективности интерферонотерапии явился генотип HCV 3a. Отмечена существенная разница в частоте установления полной ремиссии у больных с генотипами 3a и 1b (90,0±9,4%, против 26,7±11,4,  $p < 0,05$ ). Данные, полученные нами при лечении детей с генотипом HCV 1b комбинацией 2-х препаратов (Интераль+Циклоферон) дали весьма обнадеживающие результаты – исчезновение РНК через 6 месяцев от начала лечения в 62,5±15,3% случаев. Сочетание препаратов Интераль и Циклоферон улучшало переносимость Интераля.

Используемые препараты оказывали влияние на иммунную систему больного. Положительный клинический эффект сопровождался активацией синтеза *in vivo* IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ . и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Одновременная стимуляция Th1 и Th2 с усилением синтеза IFN- $\gamma$  и IL-4, очевидно, не создавала оптимального баланса Th1/Th2-ответов, необходимого для контроля репликации вирусов.

Влияние Циклоферона на продукцию цитокинов было более мягким. Циклоферон (при ХВГ В) способствовал снижению (в 4,4. раза) уровня TNF- $\alpha$  [(с

219±46 до 53±19 пг/мл)], повышению (более чем в 7 раз) IFN- $\gamma$  [(с 13,4±2,7 до 95±17 пг/мл)], и уровня IFN- $\alpha$ . [(с 2,4±0,2 до 48±14 пг/мл)]. У больных ХВГ С курс Интераля и Циклоферона способствовал снижению исходно высоких уровней TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ .

Доказанный мягкий иммуномодулирующий эффект циклоферона дает научное обоснование к его использованию в качестве одного из средств комбинированной терапии.

Использование препаратов Циклоферон у детей с ВГ В и Виферон у детей с ВГ С в первые месяцы жизни обеспечивает полную элиминацию вируса соответственно в 42,8% и 50,0-77,8% случаях. При лечении ХВГ В эффективными являются препараты Виферон+Циклоферон, позволяющие достигнуть полной ремиссии в 45,0-48,7% случаев.

При ХВГ С целесообразно назначение препарата Интераль и его комбинации с Циклофероном, способствующие установлению полной ремиссии в 48,5 и 62,5% случаев. Эффективность терапии повышается на 30-42% при назначении препаратов впервые 3 года, что обеспечивает стабильную ремиссию в 60,0-71,4% случаев.

Применение Циклоферона в комбинации с препаратами INF- $\alpha$  позволяет снизить побочные эффекты последнего и улучшить его переносимость.

После курса противовирусных препаратов положительный эффект терапии связан с существенным усилением продукции IFN- $\gamma$  и ростом соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 в 2,5-6,5 раз. Показатели ряда цитокинов и Ig могут служить критериями прогноза эффективности терапии. Исходный иммунный статус детей с положительным эффектом препаратов имел отличительные особенности: значительно более высокие уровни в крови IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, низкое содержание IgA и, напротив, относительно высокое – IgE. У больных, не ответивших на терапию, отмечалась активация синтеза *in vivo* IL-4, TNF- $\alpha$ , общего IgE

При выявлении ВГ В и ВГ С показано раннее начало противовирусной терапии, определение схемы

лечения осуществляется с учетом возраста ребенка. У детей первого года жизни препаратами выбора могут быть Виферон и Циклоферон, а старше 2-х лет при ВГВ комбинация Виферон+Циклоферон, а при ВГС комбинация Интераль+Циклоферон.

### **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ НАПРЯЖЕННОЙ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Грицук А.Д., Городниченко Э.А.

*Смоленский государственный  
педагогический университет,*

*Смоленский гуманитарный университет,  
Смоленск*

Изучались возрастные особенности влияния напряженной мышечной деятельности на центральную гемодинамику юношей 18–22 лет. Использовались локальные статические нагрузки (СН) нарастающей мощности (15%-30%-45% от МПС), выполняемые до произвольного отказа через 5-минутные интервалы отдыха. У юношей всех возрастов наблюдалась системная реакция кровообращения на СН с постоянным увеличением всех видов АД, ЧСС, ДП, уменьшением УО по мере повышения мощности локальных нагрузок. Характерно, что реакция ДАД на все нагрузки во всех возрастах была выше, чем САД и АДср; наиболее значительные различия в реактивности имели место при 2-ой и 3-ей нагрузках. Уже на 1-ой минуте работы любой мощности реакция ЧСС носила достоверный характер. Это подчеркивает ведущую роль центрального контура регуляции в активации хронотропной функции миокарда. Изменение МОК носило недостоверный характер, его некоторое увеличение обеспечивалось исключительно приростом ЧСС. СН сопровождалась постоянным и достоверным ростом механической работы миокарда. Рабочие изменения УО не соответствовали метаболическим запросам организма, что проявлялось в послерабочей гиперфункции миокарда. Характерно, что с увеличением мощности нагрузки нарастал «долг по крови» и время его ликвидации во всех возрастах. После СН=15% ликвидация несоответствия между метаболическим запросом и рабочими изменениями УО происходила, в основном, к 5-ой минуте восстановления. После СН=30% и СН=45% ликвидация «долга по крови» занимала более 5 минут. К этой минуте восстановления «долг по крови» после СН=45% во всех возрастных группах находился в диапазоне от 32,81% до 35,14%. Эффективность адаптивных реакций ССС напрямую зависит от объема и интенсивности выполняемой работы. Во всех возрастах, по мере повышения мощности нагрузок, происходило снижение физической работоспособности. Так, у юношей 18 лет импульс силы (показатель работоспособности) снизился с  $3533,97 \pm 277,14$  кг\*с до  $1405,05 \pm 65,21$  кг\*с, в 19 лет – с  $3853,92 \pm 214,26$  кг\*с до  $1778,25 \pm 139,51$  кг\*с, в 20 лет – с  $4335,33 \pm 244,39$  кг\*с до  $1676,90 \pm 108,90$  кг\*с, в 21 год – с  $4187,75 \pm 256,56$  кг\*с до  $1638,83 \pm 56,52$  кг\*с, в 22 года – с  $3427,40 \pm 247,86$  кг\*с до  $1709,32 \pm 53,78$  кг\*с. Мощность и объем выполняе-

мых нагрузок отложили отпечаток на интенсивность работы центральной гемодинамики. В каждом возрасте с увеличением мощности СН нарастала интенсивность параметров центрального кровообращения на единицу выполненной работы. Сравнение показало, что наибольшая интенсивность ЧСС, ДП, АДср наблюдалась у юношей 18 лет на фоне наименьших объемов выполняемой работы при всех 3 нагрузках. Наименьшая рабочая напряженность всех параметров центральной гемодинамики была выявлена у юношей 20 лет при СН=15% и 30% на фоне наибольших объемов работы при этих нагрузках. Несмотря на существенные сдвиги ряда параметров кровообращения при СН, большинство из них нормализовались в течение 5 минут восстановительного периода. Наиболее быстро – УО, ЧСС, МОК, ДАД, наиболее медленно – ОПСС и САД, что должно учитываться при регламентации повторных статических нагрузок. Анализ индивидуальной динамики УО показал наличие 2 типов адаптивной реакции этого параметра (с увеличением и уменьшением), что свидетельствует о различных резервных возможностях ССС. С увеличением мощности СН во всех возрастах уменьшалось число лиц с 1-ым типом реакции. Во всех возрастных группах выявлено небольшое число лиц, реагирующих увеличением УО на все нагрузки. Четкой закономерности в зависимости рабочей интенсивности изучаемых параметров гемодинамики от типа адаптации УО у юношей 18-22 лет обнаружено не было. В некоторых возрастах меньшая напряженность функционирования центральной гемодинамики наблюдалась в 1-ом типе реакции, в других – наоборот. Полученные нами результаты показывают, что в качестве критериев высоких функциональных резервов ССС могут быть использованы тип реагирования УО, интенсивность различных параметров гемодинамики на единицу выполняемой работы, степень послерабочих изменений УО сердца, объем и темпы восстановления работоспособности.

### **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН**

Грошили В.С., Татьяначенко В.К., Черкасов М.Ф.

*Государственный медицинский университет,  
Ростов-на-Дону*

В настоящее время, анальная трещина занимает третье место по распространенности среди общепроктологических заболеваний. Удельный вес больных с хронической анальной трещиной в структуре специализированного колопроктологического стационара составляет от 9 до 12%. Несмотря на относительную эффективность и доступность широкого спектра применяемых способов хирургического и консервативного лечения анальных трещин, продолжается поиск новых методов, направленных на сокращение продолжительности лечения, улучшение функциональных результатов и профилактику рецидивов заболевания.

В колопроктологическом отделении клиники РостГМУ в 2003-2005 гг. находились на стационарном