

СОДЕРЖАНИЕ

Коломиец Н.Д., Ключарева А.А., Романова О.Н., Малевич Ю.К., Тонко О.В., Ханенко О.Н. Болезнь, вызванная вирусом Зика: новая TORCH-инфекция?	3
Батян Г.М., Астапов А.А., Василёнок Е.В. Трудности в клинической диагностике системной красной волчанки у детей	7
Пронько Н.В., Данилевич Н.А., Рыбак Т.Г. Синдром острой диареи у детей: особенности этиологии, эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений	9
Гаврилова О.А., Астапов А.А. Эффективность современных методов диагностики коклюша у детей	12
Левончук Е.А., Навроцкий А.Л. Клинический случай дистрофической формы врожденного рецессивного буллезного эпидермолиза	14
Рубаник Л.В., Скворцова И.Ю., Полещук Н.Н. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта и другие патогены (Chlamydia trachomatis, вирусы герпеса, Trichomonas vaginalis) как кофакторы воспаления и триггеры морфологической трансформации клеток	17
Романова О.Н. Подходы к лечению хронического гепатита С в зависимости от клинических проявлений	22
Сергиенко Е.Н., Труханович С.М. Лайм-боррелиоз у детей: клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и эффективность терапии	26
Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Гончарик А.В., Прилуцкий П.С. Преальбумин в оценке нутритивного статуса маловесных новорожденных	28
Гаврилова О.А., Астапов А.А., Артёмчик Т.А., Кашкан А.М. Сложности в клинической диагностике атипичной формы коклюша	31
Кузнецов О.Е. Уровень D-димера при беременности	32
Розметов И.Р. Алгоритм капсульно-связочной балансировки пателлофemorального сустава при тотальном эндопротезировании коленного сустава	33
Полойко Н.А. Особенности оперативного лечения переломов нижней челюсти	38

Журнал «Медицинская панорама»
зарегистрирован в Государственном
реестре средств массовой информации
Свидетельство о регистрации № 180
от 31.03.09 г.

Основан: 1 августа 1998 года.

Учредитель: ООО «ДокторДизайн»

220117, Минск,
ул. Рафиева, 30, офис 197.
Тел./факс: (017) 376-88-68
Тел.: (017) 380-27-65, 380-27-56
Тел. моб.: (8 029) 662-52-46
e-mail: doctordesign@mail.ru

Периодичность: 7 номеров в год

Рецензионный совет:

Аверин В.И. д.м.н.; Михалевич С.И. д.м.н.;
Алейникова О.В. д.м.н.; Никифоров А.Н. д.м.н.;
Антонов И.П. д.м.н.; Панкратов О.В. д.м.н.;
Белецкий А.В. д.м.н.; Пристром М.С. д.м.н.;
Беляева Л.М. д.м.н.; Семак А.Е. д.м.н.;
Бова А.А. д.м.н.; Сидоренко В.Н. д.м.н.;
Воскресенский С.Л. д.м.н.; Силивончик Н.Н. д.м.н.;
Данилова Л.И. д.м.н.; Скугаревский О.А. д.м.н.;
Демидчик Ю.Е. д.м.н.; Смянович А.Ф. д.м.н.;
Канус И.И. д.м.н.; Строцкий А.В. д.м.н.;
Карпов И.А. д.м.н.; Сукало А.В. д.м.н.;
Ключарева А.А. д.м.н.; Тимошенко П.А. д.м.н.;
Косенко И.А. д.м.н.; Третьяк С.И. д.м.н.;
Лаптев А.Н. д.м.н.; Тябут Т.Д. д.м.н.;
Лаптева И.М. к.м.н.; Царев В.П. д.м.н.;
Ливенцева М.М. к.м.н.; Цыркунов В.М. д.м.н.;
Лукьянов А.М. д.м.н.; Шанько Ю.Г. д.м.н.;
Марченко Л.Н. д.м.н.; Шишко Г.А. д.м.н.;
Машевский А.А. д.м.н.; Яговдик Н.З. д.м.н.

Подписано в печать
с оригинала-макета 26.02.16.
Формат 60x90 1/8. Гарнитура «Официна Санс».
Уч.-изд. л. Усл. печ. л.
ISSN 2219-0791

Тираж 1000 (первый завод – 500 экз.).
Заказ № .

Цена номера 36000 рублей.

Отпечатано в ООО «Поликraft».

Лицензия № 02330/466 от 21.04.2014 г.
г. Минск, ул. Кнорина, 50, корп. 4, к. 401а.

Редакционная коллегия:

Бова А.А. д.м.н.;
Воскресенский С.Л. д.м.н.;
Канус И.И. д.м.н.;
Лаптев А.Н. д.м.н.;
Третьяк С.И. д.м.н.;
Силивончик Н.Н. д.м.н.;
Сукало А.В. д.м.н.;
Царев В.П. д.м.н.;
Цыркунов В.М. д.м.н.

Главный редактор: Малевич Ю.К.

Редактор: Кацевич И.В.

Редактор-корректор: Бялая Т.М.

Компьютерная верстка: Дуганова Т.В.

При перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Медицинская панорама»
обязательна

СОДЕРЖАНИЕ

Сергиенко Е.Н. Диагностика и терапия острого стенозирующего ларингита и ларинготрахеита у детей	43
Ярмолик Е.С., Хворик Д.Ф. Алгоритм лечения тяжелых форм розацеа	45
Тищенко Г.В., Цыркунов В.М. Особенности поражения лимфатических узлов туберкулезной и криптококковой инфекциями у ВИЧ-инфицированных пациентов	49
Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Гуляй И.Э. Антиоксидантная активность альфа-токоферола и убихинона в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов при назначении антиретровирусных препаратов	52
Брынина А.В., Хворик Д.Ф., Лискович Т.Г. Псориаз, ассоциированный с ишемической болезнью сердца: распространенность и клиничко-лабораторная характеристика	55
Кроткова Е.Н., Богущкий М.И., Бабаева И.В., Цыркунов В.М. Особенности клещевого энцефалита в Гродненском регионе	59

21. Naucler, P., Chen, H.C., Persson, K. et al. Seroprevalence of human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case-control study / P. Naucler, H.C. Chen, K. Persson [et al.] // Journal of General Virology. 2007. V. 88. P. 814–822.
22. Paavonen, J. Chlamydia trachomatis and cancer / J. Paavonen // Sex. Transm. Infect. 2001. V. 77. P. 154–156.
23. Popescu, N.C., Amsbaugh, S.C., Dipaolo, J.A. Relationship of carcinogen-induced sister chromatid exchange and neoplastic cell transformation / N.C. Popescu, S.C. Amsbaugh, J.A. Dipaolo // International Journal of Cancer. 1981. V. 28, Issue 1. P. 71–76.
24. Prayitno A. Cervical cancer with human papilloma virus and Epstein-Barr virus positive / Journal of Carcinogenesis. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550390/>
25. Pustan, L., Ailiesei, O., Dunca, S. Trichomonas vaginalis – a risk factor for cervical cancer / L. Pustan, O. Ailiesei, S. Dunca // Analele Stiintifice ale Universitatii 'Alexandru Ioan Cuza'. 2010. Tom XI. P. 107–112.
26. Santos, N.B. et al. Epstein-Barr virus detection in invasive and pre-invasive lesions of the uterine cervix / N.B. Santos [et al.] // Oncology reports. 2009. V. 21. P. 403–405.
27. Silver, M.I. et al. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from genital tract women in a periurban community in Andhra Pradesh, India / M.I. Silver [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. 2001. V. 49, № 7. P. 2435–2439.
28. Smelov, V., Quint, K.D., Pleijster, J. et al. Chlamydia trachomatis serovar distributions in Russian men and women: a comparison with dutch serovar distribution / V. Smelov, K.D. Quint, J. Pleijster [et al.] // Drugs of Today. 2009. V. 45. P. 33–38.
29. Smith, J.S., Munoz, N., Herrero, R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines / J.S. Smith, N. Munoz, R. Herrero [et al.] // Journal of Infectious Diseases. 2002. V. 185. P. 324–331.
30. Szostek, S. et al. Herpesviruses as possible cofactors in HIV-16 related oncogenesis / S. Szostek [et al.] // Acta Biochimica Polonica. 2009. V. 56, № 2. P. 337–342.
31. Vanover, J. et al. Herpes simplex virus co-infection-induced Chlamydia trachomatis persistence is not mediated by any known persistence inducer or anti-chlamydial pathway / J. Vanover [et al.] // Microbiology. 2008. V. 154, № 3. P. 971–978.
32. Vuksanovic, V., Vucovic, J., Vukmirovic, F. Chlamydia trachomatis – connection with cervical cancer in women with positive results of human papillomavirus / V. Vuksanovic, J. Vucovic, F. Vukmirovic // Natura montenegrina, podgorica. 2012. V. 11 (3). P. 563–576.
33. Zenilman, J.M. Chlamydia and cervical cancer: a real association? / J.M. Zenilman // JAMA. 2001. V. 285. P. 81–83.

Дата поступления: 17.11.2015 г.

Обзор литературы

Романова О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет

Подходы к лечению хронического гепатита С в зависимости от клинических проявлений

Вирус гепатита С (HCV) – РНК-содержащий вирус, открытый в 1988 г., вызывает острый гепатит. HCV-инфекция характеризуется высокой частотой хронизации инфекционного процесса (70%), и в настоящее время в мире насчитывается около 170 миллионов пациентов с хроническим гепатитом С [11]. HCV-инфекция, с одной стороны, одна из основных причин показаний пациентов к проведению трансплантации печени, а с другой стороны является одной из основных причин развития гепатоцеллюлярной карциномы, частота которой сейчас возрастает в индустриально развитых странах, и доказано, что она максимально увеличится к 2030 г. [4, 12]. В настоящее время наблюдается подлинная революция в терапии, так как с большой скоростью предлагаются новые лекарственные средства, которые регулярно регистрируются различными фирмами и проходят исследования в рандомизированных и контрольных исследованиях.

По нашим предыдущим исследованиям было показано, что у 108 детей со злокачественными новообразованиями и HCV-инфекцией РНК вируса обнаружена у 97,3% пациентов и только у 77 (71,3%) из них были выявлены anti-HCV. На момент исследования средняя длительность HCV-инфекции в данной группе составляла $162,8 \pm 3,1$ мес. Спонтанное исчезновение HCV RNA без проведения этиотропного лечения у детей со злокачественными новообразованиями наблюдалось у 20% больных [2].

Однако хронический гепатит С (ХГС) был подтвержден у 80% больных детей, которые в дальнейшем потребовали назначения противовирусной терапии.

Сейчас установлено два подтвержденных факта: 1) HCV-инфекция в большинстве случаев характеризуется только хроническим течением, но иногда организм пациента может освободиться от вируса; 2) печень человека имеет уникальную способность к регенерации. В исследованиях доказано, что фиброз в печени у пациентов с ХГС постоянно меняется, также наблюдается снижение печеночных ферментов в результате умеренной или не некротически-воспалительной активности в печеночной ткани. В нашем исследовании комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином способствовала исчезновению признаков фиброза у 64,2% ($p < 0,006$) при контрольной биопсии печени и у одного пациента с начинающимся циррозом печени после завершения лечения диагностирована 2-я степень фиброза [1]. Все вышесказанное позволяет проводить более интенсивный поиск эффективного лечения данной инфекции.

Доказано, что HCV-инфекция приводит к трем повреждениям в организме человека: гепатиту, васкулиту через криоглобулинемический васкулит и системному повреждению организма. Повреждение печени, как правило, иммуноопосредованное, приводит к развитию хронического гепатита и, вероятно, в одном из трех случаев в последующем будет наблюдаться прогрессирование фиброза печени до трансформации в цирроз, финалом которого является гепатоцеллюлярный рак [5]. Течение и исходы HCV-инфекции у пациентов представлены на рис. 1.

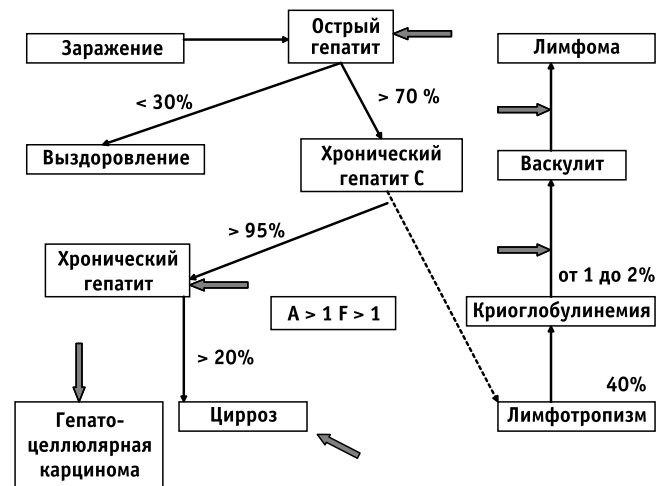


Рис. 1. Течение и исходы вирусного гепатита С

В настоящее время доказано, что пациенты с ХГС в 40–76% случаев с течением времени развивают внепеченочные проявления, которые представлены в табл. 1.

В некоторых случаях внепеченочные проявления иногда являются первым и единственным клиническим симптомом ХГС. Доказано, что если пациент предъявляет жалобы на такие неспецифические признаки, как хроническая усталость, наличие ревматологических, эндокринологических, гематологических и дерматологических заболеваний, всегда необходимо проводить

скрининг-исследование на наличие антител к HCV-инфекции. До сих пор наличие внепеченочных признаков при HCV-инфекции остается неясным, но многие исследователи связывают с наличием признаков смешанной криоглобулинемии, лимфотропности вируса гепатита С, молекулярной изменчивости белков самого вируса и наличием аутоиммунного компонента.

Таблица 1

Внепеченочные проявления HCV-инфекции

Заболевания систем	Системные проявления
Эндокринные заболевания	Аутоиммунный тиреоидит или тиреоидит Хашимото Инсулинрезистентный сахарный диабет
Ревматоидные заболевания	Смешанная криоглобулинемия Криоглобулинемический васкулит Периферическая нейропатия Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит Мембранозный гломерулонефрит Ревматоидные артралгии или олигополиартриты Положительный ревматоидный фактор
Гематологические заболевания	Лимфопротрофиеративные заболевания / неходжкинские лимфомы Иммунная тромбоцитопеническая пурпура Моноклональные гаммапатии Аутоиммунная гемолитическая анемия
Дерматологические заболевания	Пальпируемые пурпуры Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Зуд
Смешанные	Хроническая утомляемость, субклиническое когнитивное ухудшение Депрессия, психомоторное торможение Миопатии Кардиомиопатия/миокардиты Идиопатический легочный фиброз

Криоглобулинемия проявляется обнаружением патологических иммуноглобулинов в сыворотке крови. Выделяют три типа криоглобулинов. I тип криоглобулинов представлен в основном моноклональным компонентом, и очень часто его обнаруживают у пациентов с лимфопротрофиеративными заболеваниями, в отличие от II типа, который представлен моноклональным или поликлональным иммуноглобулином и встречается у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Смешанные криоглобулины II и III типов обнаруживают в 19–50% случаев, но клинические проявления наблюдаются только в 30% случаев. Пациенты с симптоматической смешанной криоглобулинемией имеют повышенный уровень концентрации криоглобулинов и низкую концентрацию C3 и C4 компонентов комплемента. Факторами, которые говорят в пользу развития в дальнейшем у пациента смешанной криоглобулинемии, являются женский пол, возраст, употребление алкоголя (более 50 г/день), продвинутый фиброз и наличие стеатоза печени. Диагностика смешанной криоглобулинемии основана на серологических, патологических и клинических критериях (табл. 2).

Наличие смешанной криоглобулинемии, низкого уровня C4 компонента комплемента, лейкоцитокластического васкулита и пурпуры всегда свидетельствует о наличии у пациента смешанной криоглобулинемии III типа. Наличие ревматоидного фактора является суррогатным маркером криоглобулинемии II типа. Криоглобулинемия является также и следствием лимфотропности HCV, и при этом наиболее часто выявляется II смешанный тип – поликлональный IgG и моноклональный каппа-компонент IgM, что встречается в 40% случаев инфицированных пациентов. В 5–10% этих случаев комплексы антиген-антитело HCV морфологически можно обнаружить на артериях среднего размера кожи с развитием пурпуры, полиартритов, повышением уровня ревматоидного

фактора в сыворотке, развитием мембранопротрофиеративного гломерулонефрита или проявлениями периферической полинейропатии с поражением нервной системы. В дальнейшем у этой категории пациентов повышен риск развития клональной селекции с возникновением лимфом, в частности лимфомы селезенки [1]. Но, с одной стороны, HCV-обусловленная смешанная криоглобулинемия очень часто клинически протекает асимптоматически и не имеет достоверного влияния на течение самого хронического воспалительного процесса в печени. С другой стороны, наличие симптомов смешанной криоглобулинемии ассоциируется с высоким летальным исходом. Клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии являются системный васкулит, повреждение почек, периферическая полинейропатия и цирроз печени. В нашем исследовании внепеченочные проявления гепатита наблюдались в 16,4% случаев у пациентов с ХГС и ЗН. В среднем первые внепеченочные проявления у данной категории пациентов наблюдались через $15,5 \pm 3,4$ года от момента выявления маркеров HCV-инфекции. Среди клинических симптомов внепеченочных проявлений ХГС преобладали жалобы на повышенную утомляемость (55,5%), боли в суставах (33,3%), полинейропатия (16,7%), наличие сахарного диабета II типа (5,6%).

Таблица 2

Диагностические критерии криоглобулинемического синдрома у пациентов с HCV-инфекцией

Серологические критерии	Гистологические	Клинические
Снижение C4	Лейкоцитокластический васкулит	Пурпура
Положительный ревматоидный фактор	Инфильтрация моноклональными В-лимфоцитами	Утомляемость
Криоглобулины II или III типа		Артралгии
Антитела HCV		Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит Периферическая нейропатия

Другими очень частыми внепеченочными проявлениями HCV-инфекции являются лимфопротрофиеративные заболевания, такие как неходжкинские фолликулярные лимфомы, хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз, малые лимфоцитарные лимфомы, диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома маргинальной зоны. У пациентов с HCV-инфекцией наиболее часто встречаются В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности из маргинальной зоны. В 8–10% случаев признаки смешанной криоглобулинемии II типа обнаруживаются в В-лимфоцитах неходжкинских лимфом после длительно текущей HCV-инфекции. Однако высокая частота В-клеточных неходжкинских лимфом была также найдена у пациентов с HCV-инфекцией без наличия признаков криоглобулинемии [16]. Доказано, что в развитии лимфопротрофиеративных заболеваний у HCV-позитивных пациентов большую роль играют генетическая предрасположенность и наличие других факторов. В патогенезе лимфопротрофиеративных заболеваний установлено прямое и не прямое воздействие самой HCV-инфекции: поддержание активации и пролиферации В-клеток при хронической HCV-инфекции доказывает не прямое воздействие вируса, а прямой механизм в патогенезе основан на лимфотропности самого вируса к клеткам кровяной ткани и его проникновению внутрь В-клеток.

У пациентов с ХГС может наблюдаться тромбоцитопения, что свидетельствует о прогрессировании фиброза и формировании цирроза печени. Гломерулонефрит редко, но может быть также симптомом внепеченочного проявления ХГС с частотой встречае-

мости 1,4% случаев и обнаруживается в двух вариантах: мембранозно-пролиферативном и мезангиопротрофиеративном.

В конечном итоге встречаются и другие внепеченочные проявления, которые могут приводить к хроническому воспалению, как последствия самого ХГ С, так и лимфоцитарной активации, которая наблюдается и при ВИЧ-инфекции. С течением времени у пациентов с ХГС повышается риск развития диабета (от 1,5 до 1,8 раза), кардиоваскулярных заболеваний (от 2,0 до 2,5 раза), цереброваскулярных заболеваний (от 2,5 до 3,0 раз) и опухолей (печени и внепеченочных) (рис. 1). С течением времени к внепеченочным проявлениям гепатита С относятся такие неспецифические проявления, как выраженная астения и психоэмоциональные эффекты, на которые часто жалуются пациенты.

Все вышеизложенное является прямым показанием для назначения современного противовирусного лечения. Встает вопрос: как лечить ХГС?

НСV-инфекция является хронической вирусной инфекцией, которая в настоящее время может быть излечена, о чем свидетельствует устойчивый вирусологический ответ и неопределяемая вирусная РНК в крови, в ткани печени и в мононуклеарных клетках крови [14]. Нет поздних рецидивов НCV-инфекции без повторной реинфекции даже в случае проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии после химиотерапии или трансплантации.

В последние два десятилетия лечение вирусного гепатита С эволюционирует, в настоящее время частота устойчивого вирусологического ответа у пациентов с ХГС после проведенного лечения увеличилась в 10 раз. Начало такому успеху было положено в 1997 г., когда для лечения ХГС были предложены подкожные инъекции пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином, доза которого зависела от генотипа вируса С и составляла 800 мг в день при генотипе 2 или 3, 13–15 мг/кг в день – при генотипе 1 или 4. Данная схема позволила увеличить терапевтическую эффективность и излечить НCV-инфекцию у 45, 85, 70 и 65% при генотипах 1, 2, 3 и 4 соответственно. В нашем исследовании применение пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином у детей со злокачественными новообразованиями позволило добиться устойчивого вирусологического ответа в 71,4% случаев, транзитного ответа – в 9,5% случаев. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня трансаминаз с $92,3 \pm 17,1$ Ед/л до $37,1 \pm 6,2$ Ед/л ($p < 0,001$) у всех пациентов независимо от ответа [1].

Однако на лечении у пациентов отмечаются выраженные побочные эффекты, связанные с пегилированными интерферонами, которые проявляются гриппоподобным синдромом, нейрокогнитивными нарушениями, иммуностимуляцией таких заболеваний, как туберкулез, саркоидоз, дисфункция щитовидной железы, диабет, гипоплазия кроветворения и др. С другой стороны, наблюдаются и выраженные побочные эффекты рибавирина – сыпь, расчесы, кашель, анемия, сухость кожи и ряд других побочных эффектов. Все это существенно ограничивает длительность лечения, так при 2 и 3 генотипах она составляет 24 недели, 48 недель – при 1, 4 и 5 генотипах и 72 недели – у пациентов с 1-м генотипом и медленным ответом на лечение. В нашем исследовании побочные эффекты регистрировались у незначительного количества пациентов. Лечение прекращено в 7,1% случаев, причинами были обострение псориаза и выраженный геморрагический синдром в виде тромбоцитопении. Статистически достоверной разницы в колебаниях средних значений числа эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина до лечения и в разные сроки лечения выявлено не было. Лейкопения наблюдалась до лечения в 36,7%, анемия – в 23,3%, нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов менее 1500 /мл) – в 13,3% и тромбоцитопения – в 33,3% случаев. Из других побочных эффектов отмечались: боли в животе и депрессия – в 13,3% соответственно, потеря веса более 10 кг – в 20%, лихорадка в первый месяц терапии – в 96,7% случаев [1].

По данным ряда исследований в случае достижения вирусологического исчезновения вируса гепатита С улучшались и внепеченочные проявления, так у каждого 2 из 3 исчезали признаки астении, которые наблюдались до лечения, нормализация трансаминаз, лимфатических узлов в брюшной полости и внепеченочные проявления (кожные, ревматические, неврологические и почечные), обусловленные криоглобулинемическим васкулитом [2]. Доказано, что при наличии у пациента устойчивого вирусологического ответа наблюдается уменьшение фиброза печени, если он не обусловлен алкоголем, ожирением. Все это успешно доказывает статистическое снижение летальности, обусловленной гепатитом С, в частности в случае наличия цирроза, общее разрешение нераковых осложнений вследствие цирроза и значительное снижение частоты встречаемости гепатоцеллюлярной карциномы печени или ее рецидива [15]. Печень перестраивается и восстанавливается, противовирусное лечение приводит к исчезновению признаков цирроза, что доказывается только повторной биопсией, и наблюдается полное исчезновение активности гепатита [10]. Эти результаты подтверждены большим числом исследований пациентов с моноинфекцией НCV (виремией или без нее) или ко-инфекцией НCV-HIV с наличием устойчивого вирусологического ответа или без него [9]. В нашем исследовании у больных с ХГС и ЗН также отмечалось достоверное снижение и улучшение патогистологической активности, после проведенного комбинированного лечения, у 71,4% больных ($p < 0,0001$) [1]. Все эти исследования показали значительное снижение летальности от гепатита, обусловленного НCV-инфекцией, и его внепеченочных проявлений в случае достижения устойчивого вирусологического ответа благодаря проведению противовирусного лечения.

Улучшение понимания механизмов заражения и удаление НCV из организма пациента, а также углубленное изучение вирусных белков, участвующих в репликации вируса, в течение 2000 гг., привело к развитию новых специфических противовирусных лекарственных средств (рис. 2) [6].

Была предложена 1-я генерация протеазных ингибиторов, в частности теллапревир и боцепревир, одобренные для лечения в 2011 г., которые показали высокую противовирусную эффективность. У пациентов, инфицированных 1-м генотипом в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 75% наивных пациентов, у 85% пациентов с рецидивом гепатита, почти у 50% с парциальным ответом и у 30% – неответчиков на терапию. Достигнутые результаты привели к уменьшению длительности терапии с 48 недель до 24 у половины пациентов с быстрым вирусологическим ответом, если вирусная нагрузка не определялась на 4-й неделе лечения и до неопределяемого вируса на 12-й неделе лечения [3].

Основным ограничением этого лечения были дополнительные побочные эффекты за исключением тех, которые наблюдались в первой линии терапии. Для теллапревира серьезным осложнением было поражение кожи с выраженной сыпью, которое наблюдалось в 5–10% случаев [8]. Однако лечение ограничивала цена, и самая наименьшая цена была в богатых странах, таких как Северная Европа и США, которая достигала около 35 000 евро для 6 таблеток теллапревира и 12 – боцепревира каждые 8 или 12 часов в течение дня, после приема пищи с 4 или 6 таблетками рибавирина. Эти два противовирусных лекарственных средства были на первом периоде терапевтической революции в лечении НCV и являлись стандартом для 1-го генотипа (1a и 1b) в 2013 г. Схема была обязательной для лечения пациентов с циррозом печени, выраженным или умеренным фиброзом и сочетанным поражением печени (алкогольным поражением и избыточной массой тела с НCV-инфекцией), с быстрым прогрессированием фиброза [2]. При тройной терапии наблюдался очень быстрый прогресс в лечении, что позволило в январе 2014 г. сократить длительность лечения в США и Германии.

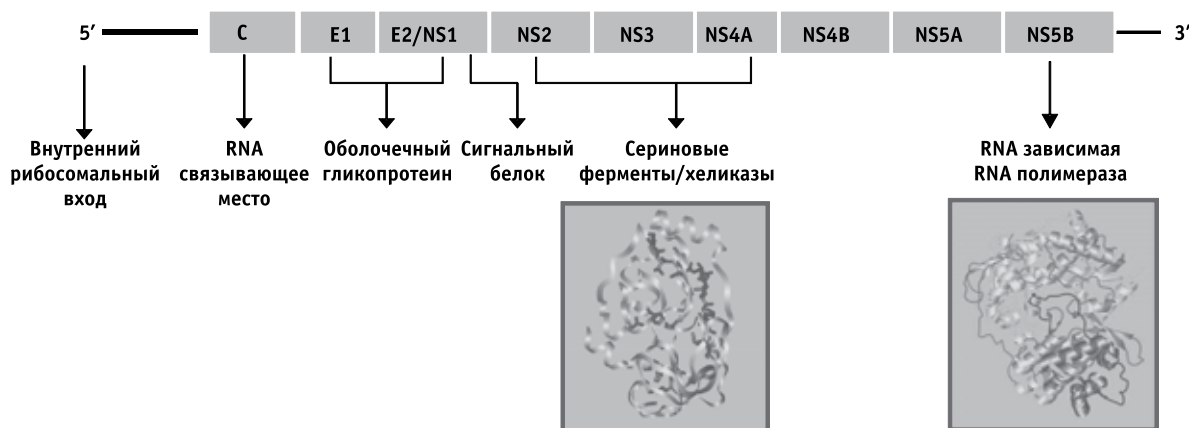


Рис. 2. Противовирусные мишени для лечения ХГС

Таблица 3

Новые противовирусные целевые лекарственные средства для лечения ХГС

NS3/4A ингибиторы протеаз	NS5A	NS5A полимеразные нуклеозиды	NS5B	Ненуклеозидные ингибиторы (целевое действие на хозяина)
Asunaprevir	Daclatasvir	Mericitabine	Tegobuvir	Alisporovir
Vaniprevir	ABT-267	Sofasbuvir	Filibuvir	Mirvirsen
Danoprevir	GS-5885	IDX184	BI-207127	*
MK-5172	PPI-461	PSI-938	VX-222	Lambda IFN
BI-201335	BMS791325	Setrobuvir	*	*
Simeprevir	*	AIT-333	*	*
Tibotec	INX-189	*	*	*
ABT-450	*	*	*	*

Экспертами во Франции по патологии печени в 2011 г. было принято решение разработать доступную программу для первых протеазных ингибиторов с целью улучшения показаний для тройной терапии с телапревиром или боцепревиром. Были даны рекомендации по предписанию использования этих новых лекарственных средств как резерва для 1-го генотипа HCV-инфекции [8]. В результате комбинированная терапия пегилированным интерфероном, рибавирином и протеазными ингибиторами (телапревир и боцепревир) позволила добиться полной эрадикации вируса у 70% наивных пациентов, с 75 до 85% – у пациентов с рецидивом гепатита, с 52 до 57% – с транзитным ответом и у 31% пациента без ответа на первую линию терапии [3]. Длительность лечения была короче в случае, если был достигнут устойчивый вирусологический ответ и невыраженный фиброз. В этом исследовании выявлен высокий процент побочных эффектов терапии, таких как анемия, поражения кожи и извращения вкуса [8]. Но не было доказано снижение летальности, связанной с гепатитом С [5, 9, 15].

Результаты лечения пациентов с циррозом, у которых отсутствовал ответ на пегилированные интерфероны с рибавирином, получили тройную терапию с телапревиром (299 пациентов) или боцепревиром (212 пациентов) [7]. Вирусологический ответ на 12-й неделе был достигнут у 74,2% пациентов с телапревиром, у 40% – частичный ответ и у 19,4% – ответ отсутствовал. В группе с боцепревиром результаты были достигнуты следующие: 53,9, 38,3 и 0% соответственно, при этом в данном исследовании в два раза чаще встречался 1b генотип по сравнению с 1a. Серьезные побочные эффекты наблюдались в 49,9% случаев в виде развития декомпенсации печени, в 10,4% – присоединения серьезных инфекций, в 2,2% случаях наблюдался летальный исход. Мультивариантный анализ доказал, что снижение уровня альбумина и числа тром-

боцитов являлись факторами риска, приводящими к летальному исходу. Высокая частота излеченности от вируса ранее леченных пациентов с циррозом благодаря назначению тройной терапии была достигнута в половине случаев [7], но отмечалась большая частота побочных эффектов [13]. Это исследование изменило показания к тройной терапии и в настоящее время установлено, что пациенты с циррозом, которые имеют такие предикторы, как уровень альбумина менее 35 г/л, тромбоцитов менее 100 000/мм³, не должны лечиться интерферонами, но могут иметь показания для назначения новых схем лечения.

В настоящее время многие другие противовирусные лекарственные препараты сейчас проходят этапы клинических испытаний, такие как нуклеозидные и ненуклеозидные NS5B полимеразные ингибиторы, ингибиторы комплекса NS5A вирусной репликации и второе поколение протеазных ингибиторов (табл. 3) [6].

Эти новые противовирусные лекарственные средства вначале использовались в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином, в результате вирусологический ответ наблюдался у 75 до 95% пациентов. Вторая линия лечения добилась прогресса в лечении гепатита не только в использовании большого спектра новых противовирусных препаратов, но и в укорочении длительности лечения до 12 и 24 недель при приеме лекарственных средств в таблетированной форме.

Реальная революция стала возможной с развитием терапевтической стратегии комбинированных прямых противовирусных препаратов без интерферонов и даже без рибавирина, что привело к отсутствию побочных эффектов интерферонов. Эти сложные терапевтические лекарственные средства для приема внутрь хорошо переносятся из-за малого количества таблеток и короткого курса лечения, который сократился с 24 недель до 12.

Эта комбинированная терапия позволяет излечить более 90% наивных пациентов, но также и пациентов, не ответивших на тройную терапию с первым поколением протеазных ингибиторов в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином.

Сейчас невозможно дать оценку всем проводимым в настоящее время исследованиям и степени их эффективности, однако проводимая на протяжении 12–24 недель оральная мультитерапия позволяет излечивать всех пациентов в середине срока протекания заболевания, поскольку:

- они имеют пангенотипную активность;
- отсутствует перекрестная резистентность среди различных классов прямых противовирусных лекарственных препаратов;
- новые лекарственные препараты (третьего поколения) и даже новые целевые препараты находятся на стадии изучения.

Другие противовирусные препараты (например, циклофилиновые ингибиторы) или лечение вакцинацией, вероятно, должны дать ответ на такие нерешенные вопросы, как отсутствие на начальном этапе лечения ответа на первую линию терапии. Совершенствование этих противовирусных препаратов (являющихся специфическими к вирусу гепатита С или к хозяину) приведет к снижению роли интерферона (включая интерферон лямбда, который имеет большую гематологическую безопасность по сравнению с интерфероном альфа) и к прекращению его использования. Тем не менее интерферон может использоваться в дальнейшем как терапия спасения в случае отсутствия ответа после 1–2 линий противовирусной терапии. Для лечения детей пока актуальными являются пегилированные интерфероны с рибавирином.

Таким образом, спустя 24 года после обнаружения вируса гепатита С существует надежда излечения практически всех пациентов. Однако по-прежнему остается целый ряд проблем.

Первая проблема – это тестирование вируса гепатита С. Например, Франция является мировым лидером в плане лечения вируса гепатита С (по оценкам, 60% инфицированных пациентов был установлен диагноз), однако предстоит еще много, сделать в других странах мира, и в особенности в странах Южного полушария, как в плане тестирования, так и в плане обеспечения доступа к лечению. Вторая проблема заключается в улучшении системы здравоохранения в плане обеспеченности большего доступа инфицированных пациентов к лечению. Речь идет, прежде всего, о группах риска (наркоманы, малообеспеченные категории населения, мигранты, заключенные), которые как и раньше имеют ограниченный доступ к диагностированию или лечению, либо по личным мотивам, либо по вине медперсонала или в результате проводимой в стране политики здравоохранения. Однако совершенствование быстрого диагностического тестирования и новых более безопасных и эффективных методов лечения будет способствовать улучшению лечения.

Литература

1. Результаты лечения хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином у детей со злокачественными новообразованиями / О.Н. Романова, Н.Д. Коломиец, О.В. Алейникова // *Рецепт*. 2011. № 6. С. 100–107.
2. Хронические вирусные гепатиты у детей со злокачественными новообразованиями / О.Н. Романова, Н.Д. Коломиец, Л.М. Гущина // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2013. № 2 (05). С. 129–136.
3. Bacon, B.R., Gordon, S.C., Lawitz, E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B.R. Bacon, S.C. Gordon, E. Lawitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 1207–1217.
4. Esteban, J.L., Sauleda, S., Quer, G. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe / J.L. Esteban, S. Sauleda, G. Quer // *J. Hepatol.* 2008. V. 48, № 1. P. 148–162.
5. Gomes, E.V., Rodrigues, Y.S., Bertol, L.C. et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study / E.V. Gomes, Y.S. Rodrigues, L.C. Bertol [et al.] // *J. Hepatol.* 2013. V. 58. P. 434–444.
6. Hepatitis C Virus Therapy Update 2013 / L.C. Casey, W.M. Lee // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013. V. 29 (3). P. 243–249.
7. Hezode, C., Fontaine, H., Dorival, C. et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with genotype 1 infection and cirrhosis / C. Hezode, H. Fontaine, C. Dorival [et al.] // *Gastroenterol.* 2014. V. 147 (1). P. 132–142.

8. Leroy, V., Serfaty, L., Bourliere, M. et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guideline by the French association for the study of the Liver / V. Leroy, L. Serfaty, M. Bourliere [et al.] // *Liver Int.* 2012. V. 32. P. 1477–1492.
9. Lee, M.H., Yang, H.J., Lu, S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatitis and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study / M.H. Lee, H.J. Yang, S.N. Lu [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2012. V. 206 (4). P. 469–477.
10. Mallet, V., Gilgenkrantz, H., Serpaggi, J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C / V. Mallet, H. Gilgenkrantz, J. Serpaggi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2008. V. 149 (6). P. 399–403.
11. Muhlberger, N., Schwarzer, R., Lettmeier, B. et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, mortality / N. Muhlberger, R. Schwarzer, B. Lettmeier [et al.] // *BMC Public Health*. 2009. V. 9. P. 34.
12. Omland, L.H., Krarup, H., Jespen, P. et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: nationwide cohort study / L.H. Omland, H. Krarup, P. Jespen [et al.] // *J. Hepatol.* 2010. V. 53, № 1. P. 36–42.
13. Roomer, R., Hansen, B.E., Janssen, H.I.A. et al. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / R. Roomer, B.E. Hansen, H.I.A. Janssen [et al.] // *Hepatology*. 2010. V. 52. P. 1225–1231.
14. *Shot Guide to Hepatitis C* / S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh [et al.] // Edition. 2001. P. 78–86.
15. Veldt, B.J., Heathcote, E.J., Wedemeyer, H. et al. Sustained virology response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis / B.J. Veldt, E.J. Heathcote, H. Wedemeyer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 147 (10). P. 677–684.

Дата поступления: 23.02.2016 г.

Информация

Сергиенко Е.Н., Труханович С.М.

Белорусский государственный медицинский университет;
Городская детская инфекционная клиническая больница

Лайм-боррелиоз у детей: клиничко-эпидемиологические особенности, диагностика и эффективность терапии

Блезнь Лайма (клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз) представляет собой инфекционное природно-очаговое заболевание с трансмиссивным путем передачи, вызываемое возбудителем рода *Borrelia*, и проявляется полисистемным характером поражением с преимущественным вовлечением в патологический процесс кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и характеризуется склонностью к затяжному рецидивирующему течению.

В настоящее время клещевой боррелиоз остается одним из распространенных природно-очаговых заболеваний с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя [1, 5].

До открытия возбудителя проявления болезни описывались как отдельные самостоятельные заболевания с неясной этиологией: лимфоцитарный менингоэнцефалит (синдром Баннварта), серозный менингит, хронический артрит, клещевая эритема, лимфоцитоз и т. д.

Впервые сообщения о системном клещевом боррелиозе появились в 1975 г. в США, в штате Коннектикут, городке Лайм. Первые случаи болезни детей и взрослых названы ювенильным ревматоидным артритом. Впоследствии было отмечено появление болезни после укуса клещей и сочетание артрита с мигрирующей кольцевидной эритемой. В 1981 г. ученый В. Бургдорфер доказал боррелиозную этиологию болезни.

Клещевой боррелиоз – болезнь убиквитарная, встречается на всех континентах, кроме Антарктиды [2]. В эндемичных райо-