

ТЕРАПИЯ ЛАМИВУДИНОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Зинович Я.И., Оскирко А.Н., Ключарева А.А.
ГУО БелМАПО,
Труханович С.М. УЗ ГДИКБ

Цель исследования: оценить эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ламивудином хронического гепатита В у детей

Материалы и методы:

Медицинская документация 11 детей (7 мальчиков, 3 девочки) с ХГВ, средний возраст 8,7 лет (9 мес – 16 лет), состоящих на диспансерном учете в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г.Минска и получавших ПВТ ламивудином. Два ребенка (мальчики) получают терапию в настоящее время в течение 12 месяцев.

Оценка эффективности ПВТ проведена в сроки 3, 6, 9, 12 мес терапии и далее до момента отмены ПВТ на основании биохимического ответа (БО, нормализация АЛТ), серологического (СО, сероконверсия HBeAg) и вирусологического ответа (ВО, снижение вирусной нагрузки (ВН) ниже определяемого порога). Полный ВО (ПВО) расценивался как сочетание ВО с сероконверсией HBsAg.

Выявлены генотипы и субтипы вируса гепатита В (ВГВ): D₁ – 5 детей, D₂ - 1 ребенок, D₃ – 2 ребенка, D₄ - 1 ребенок. Определение генотипов ВГВ проводилось в Республиканском научно-практическом центре эпидемиологии и микробиологии (д.м.н. Еремин В.Ф., к.м.н. Гасич Е.Л).

Среди детей с ХГВ с завершенным курсом ПВТ выделено 2 группы : в исходе вероятно врожденного ГВ - 6 детей, в исходе вероятно приобретенного ГВ – 3 ребенка.

Иммунотолерантная (ИТ) стадия ХГВ констатирована у 6 детей, у 4 детей иммуноактивная (ИА) стадия, у 1 мальчика констатирована стадия реактивации.

*Республиканский обучающий семинар с международным участием
«Актуальные инфекции детей в XXI веке»*

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Средняя продолжительность ПВТ в группе с ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ составила 18,5 мес (14 - 25 мес). К моменту окончания терапии у 5 из 6 детей достигнут БО, СО и ВО у 4 детей, у 2 детей было отмечено повышение уровня ВН более чем на 1log от минимально достигнутого ранее уровня (расценено как формирование резистентности ВГВ к ламивудину). У двоих детей достигнут полный ВО: у годовалого ребенка с известным генотипом на момент окончания ПВТ и 7-летнего мальчика спустя 2 года после отмены терапии соответственно (таблица 1, 2).

№	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	длительность терапии (мес)	стадия ХГВ	БО	СО	ВО	ПВО
1	14	жен	D1	15	ИТ	+	-	-	
2	3	жен	D3	20	ИТ	-	-	-	
3	5	жен	D4	16	ИА	+	+	+	
4	1,4	жен	-	25	ИТ	+	+	+	
5	7	муж	-	21	ИА	+	+	+	+
6	9 мес	муж	D ₁	14	ИТ	+	+	+	+

Таблица 1. Характеристика эффективности терапии ламивудином у детей с ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ

№	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	стадия ХГВ	уровень ВН до терапии (копий/мл)	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	окончание терапии (мес)
1	14	жен	D1	ИТ	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	<10 ²	10 ⁶ (15 мес)
2	3	жен	D3	ИТ	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	<150 копий/мл	10 ⁴ (20 мес)
3	5	жен	D4	ИА	10 ⁷	<750 копий/мл	отр	отр	отр	отр (16 мес)
4	1,4	жен	-	ИТ	10 ⁷	10 ⁵	-	-	103	отр (25 мес)
5	7	муж	-	ИА	10 ³	-	-	-	отр	отр (21 мес)
6	9 мес	муж	D ₁	ИТ	>10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴	отр	отр	отр (14 мес)

Таблица 2. Динамика эффективности терапии ламивудином у детей с ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Средняя продолжительность ПВТ в группе с ХГВ в исходе вероятно приобретенного ГВ составила 15,7 мес (12 - 19 мес). К моменту окончания терапии у 2 детей достигнут БО (у двоих детей в ИТ стадии ХГВ отсутствовала биохимическая активность); у 1 ребенка - СО и ВО, а спустя 4 мес после отмены терапии констатирована сероконверсия HBsAg (достигнут полный ВО). У 2 детей было отмечено повышение уровня ВН более чем на 1log от минимально достигнутого ранее уровня (расценено как формирование резистентности ВГВ к ламивудину) (таблица 3, 4).

№	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	длительность терапии (мес)	стадия ХГВ	БО	СО	ВО	ПВО
1	14	муж	D1	19	ИТ		-	-	
2	13	муж	D3	16	ИА	+	+	+	+
3	13	муж	D2	12	ИТ		-	-	

Таблица 3. Характеристика эффективности терапии ламивудином у детей с ХГВ в исходе вероятно приобретенного ГВ

№	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	стадия ХГВ	уровень ВН до терапии (копий/мл)	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	окончание терапии (мес)
1	14	муж	D1	ИТ	$>10^8$	10^6	10^6		10^5	10^6 (19 мес)
2	13	муж	D3	ИА	$>10^8$	10^4	10^5		отр	отр (16 мес)
3	13	муж	D2	ИТ	$>10^8$	10^7	10^7	-	$>10^8$	$>10^8$ (12 мес)

Таблица 4. Динамика эффективности терапии ламивудином у детей с ХГВ в исходе вероятно приобретенного ГВ

РЕЗУЛЬТАТЫ:

У ребенка с ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ на фоне продолжающейся терапии ламивудином отмечается медленное снижение уровня ВН, сохраняется определяемым НВеАg, отсутствует биохимическая активность.

У ребенка с ХГВ в исходе вероятно приобретенного ГВ при динамическом наблюдении на фоне сероконверсии НВеАg стала определяемой ВН (10^5 копий/мл), отмечалась отрицательная динамика по данным УЗДГ сосудов системы воротной вены. К моменту старта ПВТ уровень ВН составил 10^3 копий/мл. На фоне проводимой терапии отмечается БО и ВО, улучшились показатели по данным УЗДГ.

№	ХГВ	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	длительность терапии (мес)	стадия ХГВ	БО	СО	ВО
1	врожд	13	муж	D1	12	ИА	+	-	-
2	приобр	16	муж	D1	12	Реактивация?	-		+

Таблица 5. Характеристика эффективности продолжающейся терапии ламивудином у детей с ХГВ

№	ХГВ	возраст (лет)	пол	генотип ВГВ	стадия ХГВ	уровень ВН до терапии (копий/мл)	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
1	врожд	13	муж	D1	ИА	$>10^9$	10^5	10^5		10^4
2	приобр	16	муж	D1	реактивация	10^3	отр			менее 150 МЕ/мл

Таблица 6. Динамика эффективности продолжающейся терапии ламивудином у детей с ХГВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- ✘ Неэффективность ПВТ была, вероятно, связана с формированием резистентности ВГВ к ламивудину и стартом терапии в ИТ стадию ХГВ. Предиктором формирования резистентности в этих случаях, вероятно, явилось медленное снижение ВН на фоне длительной (более 12 мес) терапии при условии высокой приверженности к ПВТ).
- ✘ Успех ПВТ был связан с отсутствием формирования резистентности ВГВ к ламивудину, длительностью заболевания до 2 лет, быстрым снижением ВН на терапии (более 2log в течение первых 3 месяцев), а также, началом ПВТ в ИА стадию.
- ✘ Выявляемая медленная положительная динамика биохимических показателей и отсроченный вирусологический эффект на фоне продолжающейся ПВТ ламивудином позволяет продлить ПВТ до достижения ВО и СО.