

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Канд. мед. наук Н. Ф. Чернега

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ

Удосконалений за рахунок імуномодуляторів, антифібротичних та коригуючих жирно-кислотний спектр препаратів комплекс лікування на тлі оптимізованої нутритивної підтримки в дітей раннього віку з гепатитами позитивно впливає на динаміку захворювання за показниками активності запального процесу в печінці. Прогностично сприятливі зміни за показниками імунної відповіді та процесів метаболізму сполучної тканини обґрунтовують подальші шляхи розробки та підвищення ефективності терапії запальних захворювань печінки в дітей раннього віку.

Ключові слова: діти раннього віку, гепатит, лікування.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Канд. мед. наук Н. Ф. Чернега

Усовершенствованный за счет иммуномодуляторов, антифибротических и корригирующих жирно-кислотный спектр препаратов комплекс лечения на основе оптимизированной нутритивной поддержки у детей раннего возраста с гепатитами позитивно влияет на динамику заболевания по показателям активности воспалительного процесса в печени. Прогностически позитивные изменения по показателям иммунного ответа и процессов метаболизма соединительной ткани обосновывают дальнейшие пути разработки и повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний печени у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети раннего возраста, гепатит, лечение.

THE WAYS OF INCREASE OF THERAPY EFFICIENCY OF INFLAMMATORY LIVER DISEASES FOR EARLY-AGED CHILDREN

N. F. Chernega

Improved due to immunomodulators, antifibrotic and correcting fatty-acid spectrum medication the complex of treatment with the help of optimized nutritive support for the early-aged children with the hepatitis positively influences on the dynamics of disease. It shows the indexes of activity process in a liver. Prognostic favourable changes, taking to account the indexes of immune response and processes of metabolism of conjunctive tissue, give the ground to further ways of development and increase of efficiency of the liver inflammatory diseases therapy.

Keywords: infants, hepatitis, therapy.

Необхідність розробки нових підходів до патогенетичної терапії гепатитів у дітей зумовлена високою ймовірністю формування первинно-хронічного процесу в печінці в ранньому дитинстві та недостатньою ефективністю лікування патології. Хронічний запальний процес у печінці, який набуває торпідного характеру, формує в майбутньому фіброзні зміни печінкової тканини, а швидкість формування корелює із віком дитини [3].

Наукові дослідження останнього часу засвідчили, що ступінь прояву запальних змін у печінці і швидкість формування фіброзу мають прямий кореляційний зв'язок [1]. Деякі автори вказують на роль цитокінів у розвитку фіброзування печінки в разі хронічного перебігу та пропонують використовувати показники рівнів окремих цитокінів як моніторинг стану печінкової тканини [8]. Проведені комплексні

дослідження на базі відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМНУ» довели вагоме значення імунних порушень і змін метаболізму сполучної тканини (СТ) у патогенезі перебігу запальних уражень печінки в ранньому віці. Виявлені зміни цитокінового статусу за показниками тумонекротизуючого фактора-альфа (TNF- α), фактора росту гепатоцитів (HGF) та порушення метаболізму СТ за показниками фракцій гідроксипролінів (ГП), колагенази і глікозаміногліканів (ГАГ) у дітей із гепатитами обґрунтовують призначення терапії, спрямованої на упередження фіброзних порушень у печінковій тканині.

Одними із найбезпечніших препаратів, які чинять імуностимулюючу дію і застосовуються в дітей раннього віку, є інтерферони. Ефективність інтерферонів у терапії хронічних інфекцій пояснюється

підвищенням активності природних кілерів і стимуляцією утворення низки протизапальних інтерлейкінів, що визначає їх широкий імунотропний вплив [5]. Проведені у дорослих і дітей старшого віку дослідження доводять здатність інтерферону в разі застосування тривалим курсом за хронічних вірусних гепатитів перешкоджати фіброзним змінам [2]. Із позицій загальної імунної відповіді, профілактики й усунення фіброзних змін у печінці та поліпшення місцевого імунітету кишечника доцільним є застосування інтерферонів у комплексній терапії гепатитів і в дітей раннього віку. Найбезпечнішим у дітей раннього віку, включаючи неонатальний період, є ректальне застосування інтерферону-альфа 2 β [2, 5].

Важливою ланкою патогенетичного лікування патології печінки є застосування гепатопротекторів. Серед великої кількості зареєстрованих гепатопротекторів нині в педіатрії перевагу надають урсодезоксихоловій кислоті (УДХК). Доведеними є ефективність та безпечність УДХК під час лікування хронічних гепатитів і цирозу печінки в дітей старшого віку [7]. Останнім часом доведено антифібротичну й антиапоптичну дію УДХК, що, відповідно до результатів досліджень, робить доцільним включення УДХК до комплексної терапії захворювань печінки в дітей раннього віку.

Проведений аналіз харчування дітей раннього віку із запальними захворюваннями печінки засвідчив суттєве зниження в раціоні поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що може, особливо в умовах запального процесу, сприяти деструкції ліпідного прошарку мембран гепатоцитів унаслідок інтенсифікації ліпопероксидації. Виявлені порушення жирно-кислотного спектру крові характеризуються підвищенням лінолевої та арахідонової кислот, які є представниками омега-6 ПНЖК, а в умовах розвитку запального процесу та системи імунних порушень зумовлюють синтез прозапальних цитокінів, а отже, підвищують імовірність хронічного перебігу захворювання. Препарати риб'ячого жиру як донатори фракції ω -3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ДЛ ПНЖК) в разі включення до раціону харчування змінювали функції лімфоцитів і пригнічували створення макрофагами прозапальних цитокінів, зменшували кількість моноцитів і нейтрофільного хемотаксису, скорочували продукцію макрофагами прозапальних цитокінів [6, 10].

Є окремі повідомлення про застосування для нутритивної підтримки дітей із гепатитами сумішей для лікувально-профілактичного харчування, жировий компонент яких частково (50 %) складається з середньоланцюгових тригліцеридів (СЛТ), що суттєво підвищує засвоювання жирів. В експериментальних роботах установлений позитивний вплив СЛТ на функціональний стан гепатоцитів і слизову

оболонку кишечника [9]. Доведено, що СЛТ перешкоджають ушкодженню гепатоцитів пригніченням секреції TNF- α і впливають на структуру мембран клітин Купфера, зменшуючи їх чутливість до ендотоксинів [9].

Мета роботи — вивчення ефективності комплексного лікування з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, та коригуючих жирно-кислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки дітей раннього віку з гепатитами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження з метою вивчення ефективності комплексного застосування терапії у пацієнтів із захворюванням печінки були проведені у 42 дітей, серед них 16 дітей із хронічним (ХГ) і 26 — із вродженим гепатитом (ВГ). Кількість дітей із різними за тяжкістю перебігу формами захворювання не мала суттєвих міжгрупових розбіжностей. У 32 дітей (24 — зі вродженим, 8 — із хронічним) групи порівняння лікування проводили за загальними рекомендаціями симптоматичної терапії із застосуванням дезінтоксикаційної терапії, препаратів есенціальних фосфоліпідів, вітамінних, за показаннями препаратів специфічної терапії: група ацикловіру, специфічні імуноглобуліни.

Діти основної групи, які перебували на грудному вигодовуванні, додатково перед годуванням груддю (по 40–60 мл) отримували суміш із СЛТ для підвищення харчової цінності раціону, а в дітей, що перебували на штучному вигодовуванні, суміш використовували як основний молочний продукт. Призначали інтерферон у добовій дозі 50 тис. од/кг маси тіла за схемою: 10 днів кожен день — доза насичення, а потім через день протягом 6 міс. Препарат УДХК призначався в дозі 15–20 мг/кг маси на добу тривалими курсами до 6 міс. Для проведення корекції порушень жирно-кислотного спектру в дітей раннього віку обрано препарат риб'ячого жиру зі вмістом докозогексаєнової кислоти (ДГК) не менше 39,5 % (не менше 9,2 мг на 30 мл).

Ефективність застосування комплексної терапії оцінювали за динамікою активності запального процесу, показників цитокінів (TNF- α та HGF) і сполучнотканних маркерів (колагеназа, вільний ГП, білковозв'язаний ГП, ГАГ). Активність запального процесу дітей оцінювалася за концентрацією трансаміназ. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням трансаміназ до 1,5–2 норм, низька — до 3–5 норм, помірна — до 9 норм і висока — вище 10 норм [4].

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики, використовувалися параметричні методи (критерій Стьюдента). Критичне значення рівня значущості вважали дорівняним 5 %. Аналіз даних проводився за допомогою програми Excell XP.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Позитивна динаміка клінічних проявів відзначена в дітей обох груп. Зниження значущих біохімічних показників крові в пацієнтів основної групи після проведеного комплексного лікування, зокрема зменшення рівня гіпербілірубінемії вдвічі зафіксовано у 13 (50,0 %) дітей з ВГ та у 6 (37,5 %) малюків із ХГ. Нормалізація ЛФ, ГГТ у 15 (57,7 %) пацієнтів із ВГ свідчить про зменшення проявів холестатичного синдрому в цієї групи, на відміну від дітей із ХГ, де рівні вищезазначених ферментів залишилися підвищеними у 7 (43,7 %) обстежених. Показники тимолової проби знизилися в обох групах, але суттєвих відмінностей між групами виявлено не було. Позитивна динаміка лікування відмічається в дітей із ВГ більш значущо у порівнянні з групою дітей із ХГ. У дітей обох груп на тлі терапії відсутньою була висока активність процесу, у більшості пацієнтів зафіксовані мінімальна і низька активності, у 53,8 % дітей з ВГ і 87,4 % дітей з ХГ. У 5 (19,2 %) дітей із ВГ після курсу лікування активність була відсутньою, у 1 дитини з ХГ висока активність зменшилася, дітей із відсутньою активністю не спостерігалось.

Одержані результати динаміки активності запального процесу в дітей із ВГ порівняно з групою дітей, які не отримували комплексну терапію (рис. 1).

Кількість дітей із високою та помірною активністю в основній групі дітей із ВГ мала достовірно швидші темпи зниження, аніж у групі порівняння — 23,1 % проти 8,3 % ($p < 0,05$). Діти з мінімальною та низькою активністю не мали суттєвих розбіжностей між групами, проте в основній групі у 19,2 % випадків визначено нормалізацію печінкових показників, у групі порівняння — лише у 4,2 % ($p < 0,1$). У групі порівняння дітей з ВГ за даними біохімічного дослідження визначено суттєве зменшення цитолітичної активності ферментів (АЛТ, АСТ) у 66,7 % обстежених та після лікування збільшення кількості дітей із низькою та мінімальною активністю процесу. Сироваткові рівні ГГТ і ЛФ залишалися високими у 20,8 % пацієнтів цієї групи. Нормальні показники тимолової проби зареєстровані в дітей із HBV та криптогенним гепатитом. В обох групах дітей із ВГ (основна й група порівняння) відмічено суттєве зменшення проявів холестатичного синдрому як клінічно, так і за даними біохімічних показників — у 57,7 % пацієнтів основної групи й у 54,7 % групи порівняння.

Активність запального процесу в дітей із ХГ теж мала відмінності (рис. 2).

Кількість дітей із помірною та високою активністю запального процесу основної групи мали тенденцію до швидших темпів зниження ($p < 0,1$) порівняно з дітьми, які отримували базисну терапію,

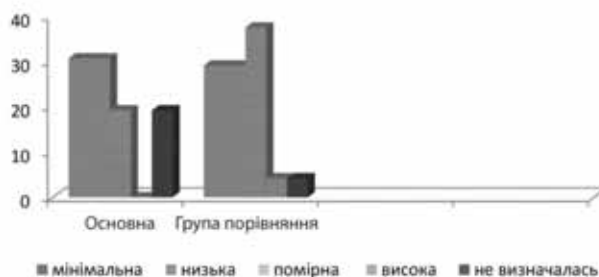


Рис. 1. Динаміка активності запального процесу в групах дітей із ВГ після лікування

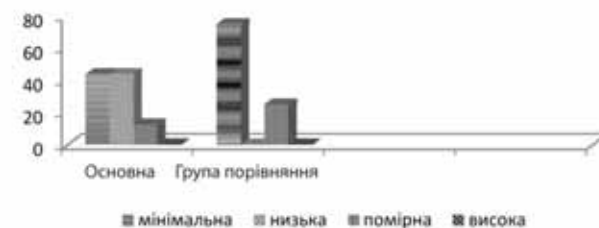


Рис. 2. Динаміка активності запального процесу в групах дітей із ХГ після лікування

а з мінімальною та низькою активністю — в обох групах залишилися на однаковому рівні. Група порівняння дітей із ХГ характеризувалася відсутністю змін активності процесу як клінічно, так і за даними оцінки біохімічних маркерів (залишалася високою активність цитолітичних ферментів і сироваткових маркерів обструкції).

Вивчення результатів удосконаленої терапії за показниками концентрації цитокінів і метаболітів СП у дітей основної групи проводили в період від 3-х місяців лікування. Вивчення концентрації TNF- α та HGF у динаміці лікування в дітей основної групи засвідчило, що використання комплексної терапії нерівнозначно сприяло змінам цих показників (рис. 3). До лікування в усіх дітей із вродженими і хронічними гепатитами визначено підвищення показників TNF- α ($p < 0,05$) щодо показників здорових дітей. Під впливом комплексної терапії рівень TNF- α у дітей із ХГ знизився більш ніж удвічі й становив $200,6 \pm 23,7$ пг/мл, але порівняно з групою контролю залишався високим ($p < 0,05$). У разі ВГ рівень TNF- α в динаміці спостереження також

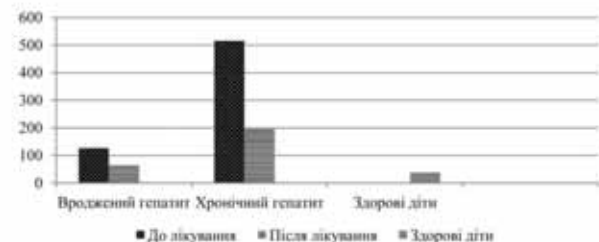


Рис. 3. Концентрація TNF- α в сироватці крові в дітей із ХГ і ВГ у динаміці спостереження (пг/мл)

знизилися і становив $64,8 \pm 12,4$ пг/мл, на відміну від такого ж показника в разі ХГ, вміст якого зберігався на досить високому рівні, концентрація наближалася до показників групи контролю.

Відомо, що TNF- α є не лише головним чинником імунної системи, який стимулює експресію прозапальних цитокінів, а й чинником, який відіграє значну роль у регенеративних процесах функціонально активних клітин в організмі людини. Отримані дані за показником TNF- α свідчать про сприятливіший перебіг запального процесу за ВГ та позитивний вплив терапії з включенням ІФ та омега-3 ПНЖК. Можна припустити, що висока концентрація TNF- α на тлі вдосконаленої терапії веде до переключення механізмів імунної системи в напрямку стимуляції факторів росту, які активно сприяють відновленню ушкоджених гепатоцитів.

Вивчення HGF у разі ушкодження печінки в дітей раннього віку, які перебували під спостереженням та отримували вдосконалену терапію, мало свої особливості як у разі хронічного, так і вродженого гепатиту (рис. 4).

До лікування концентрація HGF у дітей зі вродженим і хронічним гепатитом мала достовірно високі показники щодо здорових і становила $1044,8 \pm 35,6$ пг/мл та $1242 \pm 24,6$ пг/мл, відповідно, що засвідчувало високу мітогенну активність процесу. Під впливом комплексної терапії показник HGF у дітей зі вродженим і хронічним гепатитом мав тенденцію до зниження, проте залишався високим і становив $932,3 \pm 41,1$ пг/мл та $1144,5 \pm 27,9$ пг/мл відповідно. HGF є чинником, який зворотно-пропорційно регулює імунну відповідь, викликаючи певною мірою її пригнічення. Виявлений зв'язок між підвищенням його концентрації й активацією фіброзу печінки в разі хронічних гепатитів [8, 10]. Така низька динаміка рівнозначного зниження показника в обох групах узгоджується з патогенетичним механізмом фіброзу як тривалим процесом і свідчить про

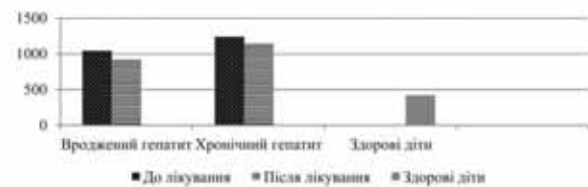


Рис. 4. Концентрація HGF у сироватці крові в дітей із ХГ і ВГ у динаміці спостереження (пг/мл)

пригнічення або зниження темпів прогресування фіброзних змін.

Під впливом комплексної терапії вивчалися показники метаболізму сполучної тканини (табл. 1).

За даними досліджень, важливим показником обміну СТ виявилися ГАГ і висока концентрація вільної фракції ГП, рівень яких у разі ВГ співвідноситься з підвищеною активністю колагенази і, на нашу думку, може вказувати на сприятливий прогноз захворювання. Підвищення значення білковозв'язувальної фракції ГП за низьких показників активності колагенази і ГАГ у дітей із ХГ вказує на активність фіброзних змін печінкової тканини.

Під впливом комплексної терапії у дітей із ВГ активність колагенази і концентрація ГАГ знизилися і становили $3,88 \pm 0,23$ мкмоль/л·ч і $0,04 \pm 0,003$ г/л, відповідно, на тлі підвищення концентрації вільної фракції ГП $5,02 \pm 0,30$ мкмоль/л практично до значення цих показників у здорових дітей $5,32 \pm 0,21$ мкмоль/л. Такі зміни показників обміну сполучної тканини в дітей із ВГ свідчать про високу зворотність процесу ушкодження печінки в дітей раннього віку і поліпшення метаболічних процесів в організмі завдяки застосуванню комплексної терапії.

У дітей із ХГ зміни метаболізму СТ виявилися такими, які наближалися до показників у дітей із ВГ. Цікавим є факт, що висока порівняно з показниками здорових дітей активність колагенази

Таблиця 1

Показники обміну сполучної тканини в дітей до та після лікування (М \pm м)

Група дітей	Показник							
	Колагеназа, мкмоль/л·ч		Фракції гідроксипроліну				ГАГ, г/л	
			Вільний гідроксипролін, мкмоль/л		Білковозв'язувальний гідроксипролін, мкмоль/л			
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ВГ (n=24)	(4,16 \pm 0,39)*	(3,88 \pm 0,23)	(4,33 \pm 0,28)*	(5,02 \pm 0,30)	(1,75 \pm 0,68)*	(12,01 \pm 1,4)	(0,050 \pm 0,008)*	(0,04 \pm 0,003)
ХГ (n=13)	(3,47 \pm 0,25)#	(3,60 \pm 0,19)	(5,47 \pm 0,56)#	(5,11 \pm 0,40)	(13,65 \pm 0,50)*#	(12,69 \pm 0,36)*	(0,032 \pm 0,007)*	(0,06 \pm 0,01)*
Здорові діти (n=20)	(3,14 \pm 0,14)		(5,32 \pm 0,21)		(11,80 \pm 0,59)		(0,031 \pm 0,003)	

Примітка: * — достовірність різниці ($p < 0,05$) із контрольною групою;

— достовірність різниці ($p < 0,05$) між ВГ і ХГ.

$3,60 \pm 0,19$ мкмоль/л · ч проти $3,14 \pm 0,14$ мкмоль/л · ч і ГАГ $0,06 \pm 0,01$ г/л проти $0,031 \pm 0,003$ г/л, відповідно, урівноважувалися тенденцією до зниження вільної фракції ГП $5,11 \pm 0,40$ мкмоль/л. БГП, який до лікування мав високі показники $13,65 \pm 0,50$ мкмоль/л щодо показників у здорових $11,80 \pm 0,59$ мкмоль/л і вказував на деструктивні зміни печінкової тканини, у динаміці лікування мав тенденцію до зниження — $12,69 \pm 0,36$ мкмоль/л. Позитивні зміни за показниками метаболізму СТ, які визначено після лікування, свідчать про високу зворотність процесу ушкодження печінки в дітей раннього віку і поліпшення метаболічних процесів в організмі завдяки застосуванню комплексної терапії.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи результати даних, можна констатувати, що вдосконалений комплекс за рахунок імуномодуляторів, антифібротичних та коригуючих жирно-кислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки лікування дітей раннього віку із запальними захворюваннями печінки позитивно впливає на динаміку захворювання за показниками активності процесу в печінці.

Прогностично сприятливі зміни за показниками імунної відповіді та процесів метаболізму СТ обґрунтовують у *перспективі* подальші шляхи розробки та підвищення ефективності терапії запальних захворювань печінки в дітей раннього віку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 / В. С. Березенко. — К.: Ін-т педіатрії акушерства і гінекології АМН України, 2007. — 39 с.
2. Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых: рук-во для врачей / В. В. Малиновская, Н. В. Деленян, Р. Ю. Ариненко, Е. Н. Мешкова. — М.: ИНКО-ТНК, 2007. — 87 с.
3. Циррозы печени у детей / В. Ф. Учайкин, С. Б. Чуелов, А. Л. Россина [и др.] // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 5. — С. 52–58.
4. Чердниченко Т. В. Вирусный гепатит у детей первого года жизни / Т. В. Чердниченко, И. В. Москвская // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 11–14.
5. Чернышева О. Е. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей / О. Е. Чернышева, Ю. А. Сорока // Здоровье ребенка. — 2011. — № 6 (33). — С. 41–45.
6. Muskiet F. A. The basis of recommendations for docosahexaenoic and arachidonic acids in infant formula: absolute or relative standards? / F. A. Muskiet, R. S. Kuipers, E. N. Smit // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — № 86 (6). — P. 1802–1804.
7. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action / R. Poupon // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2012. — № 36 (1). — P. 3–12.
8. Prediction of biliary complications after living-donor liver transplantation based on serum cytokine profile / J. M. Kim, J. H. Kim, S. Y. Lee [et al.] // Transplant Proc. — 2014. — № 46 (3). — P. 861–864.
9. Role of oil vehicle on hepatic cell proliferation in PCB-treated rats / R. P. Bunaciu, J. C. Tharappel, H. J. Lehmler [et al.] // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. — 2011. — № 30 (4). — P. 273–282.
10. TNF- α , HGF and macrophage in peritumoural liver tissue relate to major risk factors of HCC Recurrence / X. L. Liu, F. Q. Li, L. X. Liu [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2013. — № 60 (125). — P. 1121–1126.