



Н.А. Рыкало

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Патогенетичне лікування хронічних вірусних гепатитів у дітей

Ключові слова

Хронічні вірусні гепатити, діти, патогенетична терапія, гепатопротектори.

Значне збільшення в останні роки частоти і тяжкості хвороб печінки у дітей зумовлено передусім розвитком інфекцій вірусної етіології. У зв'язку з цим проблема лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) у дітей залишається актуальною й сьогодні [4, 15, 19].

Загальноприйнято вважати, що на сьогодні препаратом вибору у лікуванні ХВГ є інтерферон- α (ІФН) та низка нуклеозидних аналогів, що здатні пригнічувати реплікацію гепатотропних вірусів. Незважаючи на це, наслідки лікування згаданої патології не можна вважати задовільними. Однак клінічний досвід свідчить, що стійкої біохімічної і вірусологічної відповіді на лікування ІФН- α вдається досягти у 30–40 % хворих на ХВГ-В і у 25–30 % — при ХВГ-С [20, 21]. У зв'язку з цим закономірним є пошук ефективних і безпечних лікарських засобів для патогенетичної терапії цієї патології, які впливають на механізми, що зумовлюють прогресування патологічного процесу.

Патогенетична терапія ХВГ включає препарати, що, з одного боку, пригнічують прогресування патологічного процесу, а з іншого — коригують порушені функції печінки.

У якості патогенетичної терапії при ХВГ призначають гепатопротектори, мембраностабілізатори. Для запобігання кишковій автоінтоксикації використовують ентеросорбенти, препарати лактулози, пробіотики, ферментні препарати [4, 11].

Головне місце серед засобів патогенетичної терапії посідають гепатопротектори. Гепатопротектори — це група фармакологічних препаратів, які підвищують стійкість печінки до патологічних впливів та сприяють відновленню її функції за

різних пошкоджень. За даними фармакомаркетингових досліджень, ця група препаратів у світі представлена 293 торговими марками. Препарати гепатопротекторної дії належать до таких класів фармакологічних препаратів в Україні [7, 13, 18], які найчастіше призначають. Майже 85 % гепатопротекторів на українському ринку припадає на препарати, створені на основі есенціальних фосфоліпідів, або флаволігнанів, клінічна ефективність яких підтверджена багаторічними дослідженнями [7].

Головні механізми дії гепатопротекторів:

- інгібіція процесів вільнорадикальної деструкції гепатоцитів (антиоксидантна дія);
- зменшення явищ цитолізу за рахунок стабілізації мембранних структур гепатоцитів;
- посилення процесів детоксикації через поліпшення функціонування монооксигеназних систем гепатоцитів та посилення процесів кон'югації;
- зменшення явищ мезенхімально-клітинного запалення шляхом впливу на імунологічні та біосинтетичні процеси у печінковій тканині;
- нормалізація процесів тканинного дихання через систему цитохромів та окислювального фосфорилування;
- поліпшення енергозабезпеченості гепатоцитів за рахунок активізації мітохондріального дихання [13].

За походженням гепатопротектори класифікують на 5 підгруп: рослинні (силібінін, «Гепабене», «Хофітол», «Карсил», альтаан, «Лів-52», «Гепатофальк планта», цинарин), тваринні («Сирепар», вітогепат, вігератин, «Ербісол»), препарати, що містять жовчні кислоти (урсодезоксикольєва кислота — УДХК), такі, що містять аміно-

кислоти та есенціальні фосфоліпіди (адеметіонін, орнітин, «Цитраргінін», «Есенціале», «Ліволін», «Ліолів», гепастерил А і В), синтетичні (антраль, тіотриазолін, катерген, бетаїн цитрат), гомеопатичні («Галстена», «Гепар композитум», «Хепель») [4, 7].

Одним із найпопулярніших класів гепатопротекторів є препарати рослинного походження. Інтерес до них зумовлений тим, що фітогепатопротектори мають полікомпонентний склад біологічно активних речовин, а це, своєю чергою, дає змогу впливати одночасно на кілька ланок патогенетичного ланцюга. Крім цього, вони мають «м'яку» дію та вигідно вирізняються фармакоеконімічними характеристиками. Серед них найбільш вивченими, ефективними і перспективними, за даними багатьох дослідників, вважають препарати розторопші плямистої (*Silibum marianum*), що містять силібінін. Гепатопротекторні властивості силібініну [18, 21] ґрунтуються на трьох головних біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, протиоксидантному і метаболічному. Протягом останніх років виявлено протифібротичні властивості препарату, що відкрило нові перспективи у лікуванні та профілактиці хвороб печінки. Препарати розторопші плямистої призначають дітям віком понад 12 років тривалістю 1–3 міс [13].

Комбіновані рослинні препарати («Гепабене», «Гепатофальк планта») найбільше показані дітям з супутньою патологією біліарної системи, оскільки екстракти лікарських трав, які входять до складу згаданих препаратів, виявляють жовчогінну, холеспазмолітичну та дезінтоксикаційну дію, нормалізують тонус сфінктера Одді [4].

Тактика лікування дітей з холестатичним варіантом ХВГ передбачає застосування препаратів, що містять жовчні кислоти (УДХК) та амінокислоти (адеметіонін, цитраргінін) [4]. Препаратом вибору патогенетичної терапії у цього контингенту хворих є УДХК, яка є синтетичним стереоізомером хеноксихолієвої кислоти та володіє мембраностабілізуючою та гепатопротекторною дією (зменшення токсичного пошкодження гепатоцитів і епітелію жовчних проток, що виражається у зниженні активності АЛТ та лужної фосфатази). УДХК володіє виразним гіпохолестеринемічним ефектом за рахунок стимулювання при холестази екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації Ca^{2+} -залежної α -протеїнази, а також знижує концентрацію токсичних для гепатоцитів жовчних кислот; гальмує всмоктування ліпофільних жовчних кислот у кишечнику, збільшує пасаж жовчі й стимулює виведення токсичних жовчних кислот через кишечник. Заміщуючи неполярні

жовчні кислоти, УДХК формує нетоксичні змішані міцели, знижуючи синтез холестерину в печінці, а також його всмоктування в кишечнику, зменшує літогенність жовчі, сприяє розчиненню холестеринових конкрементів і перешкоджає утворенню нових. Це особливо важливо при ХВГС, оскільки відомо, що жирова інфільтрація печінки — одна із важливих ланок патогенезу саме цієї інфекції, особливо в разі інфікування генотипом 3а, коли в майже 95 % випадків розвивається стеатоз. По-друге, ожиріння і стеатоз удвічі знижують ефективність ІФН-терапії. Крім того, УДХК на різних рівнях блокує патологічний каскад медіаторів, які запускають апоптоз, ліквідує чи частково нейтралізує цей найважливіший механізм прогресування ХВГ-В та С і сприяє зменшенню фіброзу, що є однією з головних ланок лікування даної патології, у тому числі противірусного [24]. За інтеграції в клітинну мембрану УДХК сприяє стабілізації й захисту поверхні мембрани гепатоцитів, нормалізації імунологічних властивостей їхніх мембран. Експериментально доведено, що тривале застосування УДХК призводить до зменшення експресії на поверхні гепатоцитів HLA-1 класу і на холангіоцитах HLA-2 класу, зменшуючи тим самим ступінь автоімунності. У фазу інтеграції урсодезоксихолієву кислоту можна призначати у вигляді монотерапії, за реплікації вірусу — у поєднанні з ІФН [4, 9, 15].

Останнім часом в Україні широкого застосування набули гепатопротектори синтетичного походження, зокрема антраль та тіотриазолін [16, 17]. Ці препарати вітчизняного виробництва поєднують у собі мембраностабілізуючі, антиоксидантні, дезінтоксикаційні та імунокоригувальні властивості, тому впливають на різні ланки пошкодження тканини печінки [6].

Позитивний вплив на функцію печінки у дітей старших вікових груп виявляє перспективний вітчизняний амінокислотний препарат «Глутаргін» — комбінація глутамінової кислоти та аргініну, які відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації та виведення із організму азотистих речовин. Також «Глутаргін» володіє антиоксидантною, антигіпоксичною, мембраностабілізуючою активністю, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [12, 16, 17].

З метою медикаментозної корекції склеротичних процесів у печінці та їхньої профілактики у дітей з ХВГ у фазі реплікації вірусу, яким противірусна терапія з різних причин не може бути призначена (вік до 2 років, висока вартість лікування, побічні реакції, неефективність ІФН) О.М. Лук'янова та співавтори (2006) пропонують

комплексне застосування УДХК, «Глутаргін» та «Гепабене». Ця схема сприяє зменшенню клінічних симптомів захворювання, цитолізу і виявів мезенхімально-запального синдрому. Таке лікування не впливає на реплікацію вірусу, проте є патогенетично обґрунтованим і після тримісячного курсу сприяє підвищенню синтезу азоту оксиду та гальмуванню колагенотворення [12].

Для лікування дітей із жировою інфільтрацією печінки та порушенням обміну ліпідів також рекомендують багатокомпонентний гепатопротектор рослинного походження «Галстену». Він нормалізує вміст тригліцеридів у сироватці крові, знижує рівень тригліцеридів та β-ліпопротеїдів. «Галстена» справляє виразний спазмолітичний та протизапальний вплив на органи гастродуоденальної зони, перешкоджаючи тим самим утворенню конкрементів, нормалізує моторну функцію жовчовивідної системи [4].

Своєрідною альтернативою стандартної проти-вірусної терапії ХВГ може слугувати застосування «Біциклолу», особливо у тих випадках, коли інтерферонотерапія має бути припинена через розвиток побічних реакцій чи економічні труднощі або коли пацієнти «не відповідають» на лікування ІФН [3, 10]. Діючою речовиною препарату є шизадрин, отриманий з лимонника китайського. Клінічними дослідженнями доведено, що препарат ефективний та безпечний при хронічному гепатиті В та С, особливо в аспекті нормалізації рівнів АЛТ, АСТ і зменшення запальної активності в паренхімі печінки.

До комплексної патогенетичної терапії ХВГ рекомендують включати ферментні препарати («Креон»), оскільки порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози спостерігаються у всіх дітей із хронічним гепатитом В та С [5].

Істотне місце у фармакотерапії ХВГ посідає ентеральна детоксикація, що сприяє поліпшенню апетиту, швидшому регресу інтоксикаційного і диспепсичного синдромів, відновленню функціонального стану печінки, нормалізації складу кишкової мікрофлори. У якості ентеросорбентів рекомендують застосовувати «Ентеросгель», для корекції дисбіотичних порушень — біопрепарати (лактолоза, «Лактовіт форте», симбітер, «Біфіформ») [1, 4, 8, 19].

У якості патогенетичної терапії до протоколів лікування дітей, хворих на ХВГ, входять також антиоксиданти («АЕвіт», унітіол) та препарати, що нормалізують мікрогемо- та лімфоциркуляцію (теонікол, «Троксевазин», «Цитраргін») [14].

Таким чином, патогенетичні принципи терапії ХВГ у дітей мають ґрунтуватися перш за все на корекції механізмів, що зумовлюють прогресування патологічного процесу, а також слід враховувати ускладнення, супутню патологію та індивідуальну реактивність кожної хворої дитини.

Перспективи подальших розробок: проведення наукових досліджень з порівняння ефективності гепатопротекторів із різних груп дасть змогу вдосконалити патогенетичну терапію хронічних вірусних гепатитів та цирозу печінки у дітей.

Список літератури

1. Бабій ЛЛ. Детоксикаюча терапія хронічних гепатитів у дітей // ПАГ.— 2007.— № 4.— С. 89—90.
2. Боброва І.А., Матіш В.І., Шевчук В.Б. Біциклол — «нестандартна терапія» хронічних вірусних гепатитів // Хвороби печінки в практиці клініциста.— Харків, 2007.— С. 58—59.
3. Вовк Л.М., Сухов Ю.А. Использование бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени // Сучасні інфекції.— 2007.— № 4.— С. 72—77.
4. Денисова М.Ф. Фармакотерапія хронічних вірусних гепатитів у дітей // Совр. педиатр.— 2006.— № 3 (12)— С. 215—217.
5. Денисова М.Ф., Чернега Н.В. Опыт клинического применения препарата «креон» в комплексной терапии хронического вирусного гепатита у детей // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 6 (26)— С. 66—69.
6. Дрогозов С.М., Деримедведь Л.В. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени // Провизор.— 1998.— № 18. <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N18/drogovoz.htm>.
7. Дрогозов С.М. Гепатопротекторы — сегодня и завтра в Украине: Метод. реком.— К., 2003.— 12 с.
8. Ершова И.Б., Коваленко И.В., Дворяджина Л.В. и др. Коррекция дисбиоза кишечника в комплексном лечении гепатитов у детей // Совр. педиатр.— 2006.— № 2 (11)— С. 57—60.
9. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Валиева Н.К. Виферон и урсосан в терапии хронического вирусного микстгепатита В и С у детей // Детские инфекции.— 2007.— № 1.— С. 69—74.
10. Ипатова Д.П. Опыт применения препарата «бициклол» у больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени // Сучасні інфекції.— 2008.— № 1.— С. 94—96.
11. Крамарев С.А., Шпак И.В., Большакова Л.А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей // Здоровье ребенка.— 2007 — № 4 (7)— С. 7—8.
12. Лук'янова О.М., Березенко В.С., Ципкун А.Г. Медикаментозна корекція склерогенезу як профілактика цирозу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами // ПАГ.— 2006.— № 4.— С. 5—10.
13. Лук'янова О.М., Родіонов В.П. Гепатопротекція та гепатопротектори у педіатрії // Перинатол. и педиатр.— 2007.— № 2 (30)— С. 115—118.
14. Наказ МОЗ України «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (№ 471 від 10 вересня 2007 року) // Ліки України.— 2008.— № 6 (122)— С. 24—27.
15. Рейзис А.Р., Матаніна Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз и антиапоптотическая терапия при хронических гепатитах В и С // Детские инфекции.— 2006.— № 4.— С. 11—14.
16. Родіонов В.П., Пьянкова А.В., Зайцева Н.Е. Сочетанное применение препаратов амизон и антраль в лечении хронического вирусного гепатита у детей // Перинатол. та педиатр.— 2001.— № 1.— С. 76—77.
17. Хайкин П.Л., Сапа Ю.С. Хронические гепатиты у детей и подростков (часть 2) // <http://www.rusmg.ru/forddoctor/pediatria/gepatit02.shtml>.

18. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України.— 2004.— № 3.— С. 14—18.
19. Чернега Н.В., Денисова М.Ф., Лисяна Т.О. та ін. Застосування дуфалаку у лікуванні дітей, хворих на хронічні гепатити вірусної етіології // Перинатол. та педіатр.— № 4.— С. 93—94.
20. Cookley G. The treatment of antigen e positive chronic hepatitis B with pegelated interferon // EASL international consensus conference on hepatitis B.— 2002.— P. 137—142.
21. Craix A, Bana D, Camna C. Interferon alfa for the HBeAg-positive chronic hepatitis B // EASL international consensus conference on hepatitis B.— 2002.— P. 137—142.
22. Lui G.T. The anti-viral and hepatoprotective effect of Bicyclol and the mechanism of action // Clin. J. New Drugs.— 2001.— Vol. 10.— P. 325—327.
23. Min Li, Geng Liu. Inhibition of Fas/Fasl mRNA expression and TNF α release in concanavalin A-included liver in mice by Bicyclol // World. J. Gastroenterol.— 2004.— 10.— P. 1775—1779.
24. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology.— 2002.— Vol. 36.— P. 525—531.
25. Yi J., Li W., Xiong Y. Противовирусный эффект препарата Бициклोल у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В // Бициклोल — оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов.— К., 2007.

Н.А. Рыкало

Патогенетическое лечение хронических вирусных гепатитов у детей

В статье представлены современные принципы патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов у детей. Описана фармакологическая характеристика гепатопротекторов с учетом их действия на главные звенья патогенеза и возрастных особенностей данной патологии.

N.A. Rikalo

Pathogenetical treatment of chronic viral hepatitis at children

The article presents the modern principles of pathogenetical therapy of chronic viral hepatitis in children. The pharmacological characteristics of hepatoprotectors have been given with account of their effects on the pathogenetical links and age-dependent peculiarities of this pathology.

Контактна інформація

Рыкало Надія Анатоліївна, к. мед. н., в. о. доцента кафедри патофізіології
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: rikalo77@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 23 березня 2009 р.