

## **ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ В ПРОТОКОЛАХ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В**

**Т.О. Крючко, І.М.Несіна**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

***Резюме.** Метою даної роботи було вивчення ефективності комплексного лікування хронічного гепатиту В (ХГВ) у дітей з використанням противірусного препарату з інтерференогенними властивостями — «Протефлазиду». Аналіз ефективності застосування протефлазиду в комплексній терапії ХГВ показав, що у дітей, які використовували індуктор ендогенного інтерферону, швидше реєструвалась вірусологічна ремісія, достовірно підвищувалась концентрація ІФН обох класів, лікування також сприяло завершенню реплікації вірусу. Результати дослідження показали, що у дітей з ХГВ спостерігались зміни концентрації ІФН в сироватці крові, які потребують індивідуального призначення терапії в залежності від вихідних показників: у хворих з низьким вмістом рекомендуються препарати концентрованих інтерферонів, при високому вмісті ІФН- $\alpha$  лікування слід розпочинати з індукторів ендогенного інтерферону.*

***Ключові слова:** діти, хронічний гепатит В (ХГВ), протефлазид, індуктор ендогенного інтерферону, інтерферон  $\alpha$ , інтерферон  $\gamma$ .*

### **Вступ**

Питання ефективної терапії хронічних вірусних гепатитів у дітей залишається найбільш складною і остаточно не вирішеною проблемою. Ще зовсім недавно лікування хронічного гепатиту В (ХГВ) було обмежене рамками базисної терапії, але з розвитком медичної науки з'явилась велика кількість лікарських препаратів, які впливають не тільки на імунометаболічні та енергетичні процеси у печінковій клітині, але й на сам вірус, тобто препаратів противірусної дії. Основною метою терапії ХГВ у дітей є ерадикація вірусу та пригнічення викликаного ним запального процесу, що запобігає прогресуванню хвороби та розвитку цирозу печінки і його ускладнень [5].

Етіотропна терапія застосовується за наявності реплікації вірусу та індуктованих ним імунних реакцій [3,10,13]. Противірусна терапія — перспективний напрямок, вона широко застосовується в лікуванні вірусних гепатитів. На сьогодні у якості противірусних препаратів використовуються, насамперед, концентровані інтерферони (інтрон А, роферон А, реальдирон, віферон, велферон), синтетичні нуклеозиди, а також індуктори інтерферонів [1,6,12].

Альтернативним підходом у лікуванні ХГВ є використання препаратів-індукторів ендogenous ІФН. До сьогоднішнього часу з індукторів ІФН в педіатрії добре вивчено застосування лише циклоферону. Поряд із синтетичними індукторами ендogenous інтерферону в практичній медицині почали застосовуватися препарати, які містять біологічно активні речовини рослинного походження з порівняно низькою токсичністю та вибірково-специфічною фармакологічною дією. До них належать флавоноїди, або флавонові вітаміни, що являють собою групу біологічно активних фенольних сполук, основу молекули яких складає флавоновий гетероцикл. Однозначно встановлено, що всі сполуки цього типу мають антиоксидантні властивості, проте їхні функції не обмежуються лише участю в окислювально-відновних процесах [7]. Представником даної групи препаратів є «Протефлазид», що у своєму складі містить суму флавоноїдних глікозидів, виділених з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis erigeios* L. Механізм антивірусної дії препарату обумовлений явищем інгібіції ДНК-полімеразної активності вірусіндукованих клітин, а також індукцією ендogenous інтерферону (альфа-, гама-). Протефлазид особливим чином стимулює захисні процеси макрофагальної системи, що є важливою ланкою в процесах неспецифічного захисту організму. На неінфіковані клітини, де не спостерігається підвищеної активності ДНК-полімерази, препарат практично не діє. Таким чином, протефлазид викликає блокування ферменту тільки у вірусомодифікованих клітинах [7].

**Метою** нашої роботи стало вивчення ефективності комплексного лікування хронічного гепатиту В у дітей шляхом використання противірусного препарату з інтерфероногенними властивостями.

### **Матеріал і методи дослідження**

Нами проведено обстеження 47 дітей віком від 8 до 15 років, хворих на хронічний гепатит В. Контрольну групу склали 30 здорових дітей, аналогічних за віком та статтю. Верифікація клінічного діагнозу гепатиту проводилася відповідно до класифікації, прийнятої на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.) з урахуванням результатів вірусологічних, клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. З метою вивчення терапевтичної ефективності препарату «Протефлазид» у складі комплексної терапії, діти з ХГВ були розділені на дві групи. Перша група (n=27) — хворі з ХГВ, які у комплексній терапії отримували противірусний препарат «Протефлазид» за наступною схемою: діти 8-11 років по 4 краплі 3 рази на добу протягом тижня; з 7-го дня — по 8 крапель 3 рази на добу протягом 3 місяців, 4-6 місяці по 10 крапель 2 рази на добу; діти віком 12-16 років — по 5 крапель 3 рази на добу протягом тижня; з 7-го дня — по 10 крапель 3 рази на добу протягом 3 місяців, 4-6 місяці — по 10 крапель 2 рази на добу. Діти другої групи (n=20) отримували загальноприйнятту патогенетичну терапію.

Для оцінки ефективності терапії використовувались критерії, рекомендовані Європейською групою з вивчення захворювань печінки (Eurohep, 1996):

- первинна ремісія — відсутність маркерів реплікації у сироватці крові та нормалізація рівня АлАТ в процесі лікування, яка підтверджена двома послідовними аналізами з інтервалом в місяць, незалежно від того, чи зберігалась ремісія до кінця лікування;
- стабільна ремісія – відсутність маркерів реплікації у сироватці крові та нормальний рівень АлАТ протягом перших 6 місяців після лікування;
- відсутність ремісії – випадки, у яких після 3 місяців лікування позитивна динаміка АлАТ відсутня за наявності маркерів реплікації;
- рецидив – наявність маркерів реплікації у сироватці та повторне підвищення АлАТ в наступні 6 місяців після закінчення терапії.

У дітей основної групи в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) визначались маркери вірусного гепатиту (Hbs Ag, Hbe Ag, анти Hbcor IgM, IgG, анти-HbsAg, анти-HbeAg, ДНК HBV) [5]. Зміни інтерферонового профілю оцінювались за рівнем сироваткового інтерферону-альфа (ІНФ- $\alpha$ ) та інтерферону –гамма (ІНФ- $\gamma$ ), що встановлюються імуноферментним методом (“Вектор-Бест” м. Новосибірськ і “Протеїновий контур”, м. Санкт-Петербург, Росія). Отримані результати порівнювались в групах до та після лікування, а також диференційовано в групах дітей, які отримували індуктор ендogenous інтерферону - протекфлазид.

Обробка числових даних здійснювалася загальноприйнятими в медичній статистиці математичними методами. Вираховували показники середніх величин (M), помилок середніх величин (m) досліджуваних показників. Статистичну вірогідність обчислювали, використовуючи критерій t Стьюдента. Різницю показників вважали вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Провідною метою терапії ХГВ у дітей є отримання стійкої вірусологічної та біохімічної відповіді [8]. Результатом лікування, як правило, є клініко-лабораторна ремісія захворювання та зменшення прогресування фібротичних змін у печінці.

Таблиця 1.

#### Оцінка ефективності терапії у дітей з ХГВ (M $\pm$ m)

Група дітей	Ремісія				Рецидив		Відсутність реплікації	
	стабільна		відсутність		абс.	%	абс.	%
	абс.	%	абс.	%				
1 група	12	44,4 $\pm$ 9,6 *	9	33,3 $\pm$ 9,1 *	4	14,8 $\pm$ 6,8	2	7,4 $\pm$ 5,0
2 група	3	15,0 $\pm$ 7,98	17	85,0 $\pm$ 8,9	2	10,0 $\pm$ 6,7	0	0

Примітка: \*Різниця достовірна в порівнянні з показниками дітей другої групи.

Оцінюючи результати нашого дослідження (табл.1) згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки

(EASL, 1999), можемо зазначити, що стабільна ремісія у хворих, які в комплексній терапії вживали протекфлазид, діагностувалась майже утричі частіше, ніж у дітей другої групи ( $p < 0,05$ ). Відсутність ремісії спостерігалось у 85% хворих, що отримували лише базисну терапію, та тільки у 33,3% хворих дітей першої групи ( $p < 0,05$ ). Включення до комплексної терапії протекфлазиду сприяє підвищенню ефективності лікування, досягненню біохімічної та вірусологічної ремісії та майже утричі перевищує результати традиційного лікування. Різні результати терапії у хворих із ХГВ, які отримували противірусний препарат з інтерфероногенними властивостями, та тими, яким призначалося, лише традиційне лікування, обумовлені особливостями механізмів їхньої дії.

Таблиця 2.

**Зміни біохімічних показників у дітей із ХГВ на тлі лікування**

Біохімічні показники	Діти з ХГВ			
	До лікування		Після лікування	
	1 група (n=27)		1 група (n=27)	
Білірубін загальний, мкмоль/л	36,5±3,7	26,95±1,86	24,0±1,61*	20,55±0,9*
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	14,35±1,87	10,1±1,32	8,1 ±0,88*	6,3±0,48*
Білірубін некон'югований, мкмоль/л	22,15±2,11	16,9±0,8	15,9±0,89*	14,2±0,63
Активність АЛТ, мкмоль/л год	0,83±0,09	0,61 ±0,03	0,6±0,04*	0,5±0,02
Активність АСТ, мкмоль/л год	0,5±0,06	0,4±0,02	0,37±0,03*	0,4±0,02
Діастаза	23,0±0,76	20,5±0,65	20,03±0,6	10,9±0,7
Загальний білок, г/л	69,36±0,96	68,9±1,35	71,37±0,73	69,4±0,05
Альбуміни, г/л	52,78±0,95	52,4±0,64	54,46±0,63	53,1±0,59
α 1 -глобуліни, %	4,5±0,25	4,1±1,17	4,53±0,24	4,4±0,23
α 2-глобуліни, %	9,6±0,4	9,2±0,4	9,2±0,31	9,1±0,5
β-глобуліни, %	12,7±0,33	12,1±0,7	12,4±0,34	11,95±0,5
γ -глобуліни, %	20,2±0,88	20,9±0,39	20,0±0,5	20,5±0,48
К-А/Г	1,19±0,03	1,13±0,03	1,2±0,03	1,16±0,03
Коефіцієнт де Рітца (АСТ/АЛТ)	0,62±0,03	0,62±0,04	0,7±0,03	0,74±0,04
Тимолова проба, од	3,54±0,41	3,23±0,25	3,39±0,25	3,63±0,14
Холестерин	4,29±0,1	4,18±0,22	4,2±0,13	3,8±0,1
β -ліпопротеїди	44,77±1,17	44,92±1,60	44,9±1,39	40,43±1,34*
Протромбіновий індекс, %	86,2±2,16	81,4±1,29	83,59±1,95	86,1±1,32
Час рекальцифікації, с	104,0±2,87	107,0±3,84	102,96±2,97	105,8±2,33
Фібриноген, г/л	2,1±0,13	2,18±0,13	2,23±0,11	2,29±0,14

Примітка. \* Різниця достовірна порівняно з показниками хворих до та після лікування ( $p < 0,05$ )

Результати змін біохімічних показників ми також використовували для контролю за ефективністю лікування (табл.2). Під впливом лікування з використанням протекфлазиду виявлено поліпшення функціонального стану печінки, про що свідчить регрес симптомів цитолітичного синдрому: зменшення загального білірубину та його фракцій у порівнянні з показниками до лікування (36,5±3,7 мкмоль/л проти 24,0±1,61 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ;

14,35±1,87 мкмоль/л проти 8,1±0,88 мкмоль/л,  $p<0,05$ ; 22,15±2,11 мкмоль/л проти 15,9±0,89 мкмоль/л,  $p<0,05$ ); нормалізація активності трансаміназ (АЛТ 0,83±0,09 мкмоль/л/год проти 0,6±0,04 мкмоль/л/год.,  $p<0,05$ ; АСТ 0,5±0,06 мкмоль/л/год проти 0,37±0,03 мкмоль/л/год,  $p<0,05$ ). Біохімічні показники також зазнали змін на тлі базисного лікування, але на відміну від показників у хворих першої групи, нами не було відмічено впливу на активність індикаторних ферментів. Нормалізація більше стосувалась показників пігментного обміну (загальний білірубін, прямий білірубін).

Отже, аналізуючи зміни біохімічних показників при комплексному лікуванні з використанням протекфлазиду, можемо констатувати, що ця терапія сприяє відновленню функцій печінки, підсилює виділення жовчі, нормалізує ліпідний, вуглеводний та білковий обміни.

За допомогою корелятивного аналізу біохімічних показників у хворих першої групи до та після лікування ми виявили залежність показників цитолітичного синдрому та коагуляційного гемостазу (рівень загального білірубину  $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ; рівень прямого білірубину  $r=0,42$ ,  $p<0,009$ ; рівень непрямого білірубину  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ; АлАт  $r=0,44$ ,  $p<0,02$ ; час рекальцифікації  $r=0,54$ ,  $p<0,005$ ; протромбіновий індекс  $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ). У хворих другої групи кореляційним аналізом виявлена залежність показників пігментного обміну та рівня загального білка (рівень загального білірубину  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ; рівень прямого білірубину  $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ; рівень загального білка  $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ).

Зіставляючи дані проведеного лікування, можемо констатувати, що препарати патогенетичної терапії майже не впливають на активність запального процесу та геморагічних порушень, характерних для перебігу ХГВ у дитячому віці. Позитивна клініко-лабораторна динаміка лікування дозволяє рекомендувати використання протекфлазиду в терапії дітей із ХГВ для зменшення запального процесу в печінці, що в свою чергу впливає на розвиток фібротичних змін у гепатоцитах.

Згідно даних, представлених в таблиці 3, у хворих з ХГВ до початку лікування спостерігалось достовірне підвищення вмісту INF обох класів, при цьому концентрація INF - $\alpha$  перевищувала показник контрольної групи майже в 5 разів. INF- $\alpha$  – належить до противірусних цитокінів, також він стимулює фагоцитоз, підвищує активність НК-клітин та інших ефекторних клітин імунної системи, індукує вироблення цитокінів, підсилює експресію продуктів головного комплексу гістосумісності [2,4,9].

Таблиця 3.

### Концентрація ІФН у обстежених дітей ( $M\pm m$ )

Показники	Діти з ХГВ			Контрольна група (n=30)
	До лікування (n=47)	Після лікування		
		I група (n=27)	II група (n=20)	
INF - $\alpha$ , пг/мл	18,50±1,62*	61,96±5,42* $\gamma$	31,76±2,22* $\gamma$	3,8±0,84
INF - $\gamma$ , пг/мл	176,54±4,89*	257,46±15,6* $\gamma$	197,24±6,86* $\gamma$	154,7±3,49

Примітки: \* різниця у порівнянні з показниками здорових дітей,  $\gamma$  різниця достовірна у порівнянні з показниками до лікування.

Характер імунної відповіді на вірусну інфекцію залежить від домінуючого впливу клонів Т-лімфоцитів-хелперів субкласів 1 та 2, які відрізняються за спектром продукованих ними цитокінів [9,11,12]. Підвищення рівня циркулюючого INF - , який входить до набору імунорегуляторних молекул, характерних для Th1 клону Т-лімфоцитів, може означати підсилення активності Т-хелперних клітин першого типу. Це значить, що Th1-цитокіни беруть активну участь в патогенезі хронічних гепатитів [9,13]. У дітей обох груп на тлі лікування відмічалася позитивна динаміка даних цитокінів, але у дітей першої групи збільшення концентрації INF значно перевищувало показники дітей другої групи. Один з механізмів контролю процесів фіброгенезу в печінці визначається продукцією макрофагами антифіброгенних цитокінів, до їх числа належить і INF -  $\alpha$  [13]. ІФН-  $\alpha$  є цитокіном першої фази протівірусної імунної відповіді, він індукує запальну реакцію, збільшує цитотоксичність макрофагів, Т-лімфоцитів та природних кілерів, які беруть участь у механізмах природного захисту від вірусних інфекцій [8,11].

Побічних реакцій при лікуванні в хворих обох груп зареєстровано не було.

### **Висновки**

Попри досить велику кількість публікацій з питань інтерферонотерапії ХГВ, практично немає робіт, у яких би аналізувався стан системи ІФН в динаміці у дітей з ХГВ. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у таких хворих спостерігаються зміни концентрації інтерферонів у сироватці крові, які потребують індивідуального призначення терапії в залежності від вихідних показників рівня ІФН: у хворих з низьким вмістом показані препарати концентрованих ІФН, при високій концентрації ІФН-  $\alpha$  лікування слід розпочинати з препаратів з інтерфероногенними властивостями. Аналіз лабораторних даних показав, що комбінована терапія з включенням протезфлазиду перевершувала базисне лікування за низкою показників: встановленням клініко-біохімічної ремісії, достовірним збільшенням концентрації INF в сироватці крові, а також позитивно впливала на припинення реплікації вірусу.

Досить перспективним напрямком в лікуванні ХГВ у дітей є поєднання препаратів концентрованих інтерферонів та інтерфероногенів. На наш погляд, подальші дослідження у напрямку створення науково обґрунтованих схем терапії ХГВ у дитячому віці дозволять контролювати ефективність та прогноз результатів лікування.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Белоусов Ю.В., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клінічна фармакологія і фармакотерапія. - М.: Универсум паблішинг, 1997.

2. Диканская Н.В. Особенности интерферонового статуса и интерферонотерапия больных острыми вирусными гепатитами В и С: Дис. ..канд. мед. наук. - М., 1998.
3. Ершов Ф.И. Интерфероны // Вопр. вирусологии. - 1998. - № 6. - С.247-252.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996.
5. Критерії діагностики та принципи лікування хронічного гепатиту у дітей: Метод, реком. /О.М. Лук'янова, Ю.В. Белоусов, М.Ф. Денисова та ін. -. К., 2003.
6. Малиновская В.В., Неумоина М.В., Соринсон С.Н. // Новые перспективы применения препаратов интерферона в педиатрии и гинекологии: Сб. трудов науч.-практ. конф. - СПб.,1997. - С.31
7. Протефлазид: Науч.-практ. реком. - К., 2003. - 89 с.
8. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. Изучение вирусных гепатитов в клиническом отделении детей // Эпидемиол. и инфек. бол, - 1999. - №2. - С.46-48.
9. Th1-цитокины при хронических формах вирусных гепатитов В и С / Л.С. Приймаги, В.Т. Тефанова, Т.Г. Талло и др. // Вопр. вирусологии. - 2003. - №3. -С.23-27.
10. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б. Лечение острых и хронических гепатитов у детей по программе протокола // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - Спец. вып. - С.54-57.
11. Levin S., Hahn T. // Clin.Exp. Immunol/ - 1995. - Vol. 60. - P. 267-273.
12. Pirovino M., Aguet M., Huber M. // Hepatology. - 1996 - Vol.60. - P.767- 771.
13. Quin J.W. //Aust. N.Z.J. Med - 1997 - Vol.27. - P.611-618.