

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ У РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ

ЛІННИК Н.І.
Інститут здоров'я
нації

ЗАЙЦЕВА Н.Є.,
МАЛОЛІТНЯ С.В.,
П'ЯНКОВА А.В.

Київський дитячий
гастроентерологічний
центр, дитяча
клінічна лікарня №9,
м. Київ

У структурі захворювань органів травлення, як у дорослих, так і в дітей, одне з провідних місць займають хвороби органів гепатобіліарної системи. Особливе місце при цьому належить хронічним гепатитам, які, починаючись у дитячому віці, обумовлюють не тільки високу летальність, але і призводять до інвалідизації дорослих, що має соціальне значення.

Погіршення екологічної обстановки, підвищений вміст концентратів, канцерогенів, нітратів та інших гепатотоксичних речовин у їжі і воді, ріст споживання лікарських засобів, таких як протитуберкульозні, нестероїдні протизапальні, антибактеріальні, контрацептивні препарати, алкоголю і ряд інших факторів сприяють формуванню хронічних захворювань печінки, що важко піддаються лікуванню. Порушення функції печінки також тісно пов'язане з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що мають довготривалий перебіг, часто є рецидивуючими, зокрема виразковою хворобою шлунка і 12-палої кишки, хронічним панкреатитом, ентероколітом, що призводять до розвитку синдрому мальабсорбції.

Однак найбільш вагомий внесок у розвиток патології печінки роблять віруси В, С, Д та інші. При вірусному гепатиті В (ВГВ) хронізація процесу настає в 10–15% випадків. У дітей імовірність розвитку хронічного гепатиту обернено пропорційна віку. Так, у немовлят при перинатальному зараженні частота хронізації досягає 90%.

При ураженні вірусом С спонтанне видужання настає тільки в 20% хворих, у 80% настає хронізація процесу з формуванням у 25% цирозу й у 10–15% гепатоцелюлярної карциноми.

Кількість інфікованих вірусом гепатиту В у світі досягає 350 млн., а вірусом гепатиту С — близько 500 млн. осіб. Щорічно від цирозу печінки вірусної етіології вмирає більше 1,5 млн. осіб.

Питання лікування хворих на хронічні гепатити залишається складним завданням, особливо в дітей, тому що частота розвитку побічних ефектів найчастіше перевищує відсоток ефективності терапії. Доведено, що ефективність використання інтерферону (ІФН)-альфа в лікуванні хворих на вірусний гепатит С — не більше 25%. Четверть хворих змушені припинити лікування через розвиток побічних ефектів. Комбінована терапія — ІФН-альфа + аналоги нуклеозидів — поліпшує ефективність терапії на 35–40%, однак при цьому збільшується кількість побічних ефектів та істотно зростає і так висока вартість лікування. Водночас повна елімінація вірусу з організму настає в невеликому відсотку випадків, і через якийсь час знову виникає активізація процесу, який ще важче піддається лікуванню. Крім того, навіть при повному виведенні вірусу з організму продовжують зберігатися процеси фіброзування тканини печінки, дистрофічні зміни її клітин, що призводять до порушення метаболізму. Одним з найбільш серйозних і частих проявів порушення метаболізму печінки є білково-енергетична недостатність, ко-

рекція якої є важливою проблемою при лікуванні хворих із хронічними захворюваннями печінки. При вирішенні цих проблем за допомогою стандартних дієтологічних заходів виникає цілий ряд труднощів, обумовлених, з одного боку, гіперкатаболізмом і глибокими порушеннями білково-енергетичного обміну, що вимагають адекватної компенсації, а з іншого — відносною непереносимістю білків, жирів, вуглеводів, що розвивається внаслідок гіперазотемії, кетоацидозу й т.д. Це обумовлює необхідність пошуку нових, комплексних підходів до лікування і реабілітації цієї категорії хворих, з використанням засобів, у тому числі нутріцевтиків, спрямованих на відновлення діяльності метаболізму печінки, але таких, що не несуть додаткового білкового, енергетичного й, що особливо важливо, антигенного навантаження на організм хворого.

Значний інтерес представляє використання в комплексній реабілітації хворих з різними формами хронічних гепатитів функціональних пептидів (ФП), отриманих шляхом багатоступеневої низькотемпературної неферментативної обробки білків, виробництва Word Grinization System (Болгарія). Відсутність у технології отримання пептидів хімічних факторів деструктування дозволяє уникнути денатурації білків і зберегти їхній глобулярний стан. Отримані пептидні блоки позбавлені видової і органоспецифічності, повністю зберігають поліфункціональність, що винятково важливо для відновлення надзвичайно тяжких і різноманітних порушень білкового обміну в цієї категорії хворих.

Склад одержуваних нуклеопротейдних комплексів надзвичайно складний. Його основу становить фрагмент ядерної ДНК зі структурними і регуляторними білками. Крім того, у складі такого комплексу знаходиться значна кількість нутрієнтів (фосфоліпіди, вітаміни), мікроелементів. Внаслідок того, що кожен компонент має власну біологічну активність, а також ідентичний з природними внутрішньоклітинними комплексами, одержувані компоненти за своєю суттю є функціонально активними харчовими речовинами. Нуклеотиди, що надходять у клітини, — це готовий будівельний матеріал для внутрішньоклітинних репараційних систем, що значно полегшує процеси відновлення уражених структур клітин, у тому числі і ДНК. Наявність широкого спектра мікронутрієнтів дозволяє їм здійснювати і безпосередній вплив на метаболізм клітин, усуваючи можливі дефіцити.

З метою вивчення ефективності клінічного застосування функціональних пептидів нами було обстежено 12 дітей віком від 3,5 до 18 років із хронічним гепатитом: у 6 дітей — хронічний вірусний гепатит В, у 4 дітей — хронічний вірусний гепатит С (з них у 8 в анамнезі були онкогематологічні захворювання, у 2-х — цироз печінки, синдром портальної гіпертензії), у 2 дітей — криптогенний гепатит. Верифікація діагнозу проводилася за загальноприйнятими стандартами, тобто клініко-інструментальне обстеження: загальний аналіз крові та сечі, копрограма, біохімічний аналіз крові

(аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), білірубін і його фракції, холестерин, тимолова проба, ЩФ, гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), білок, альбуміни), імуноферментний аналіз крові з визначенням маркерів гепатиту HBsAg, HBeAg, анти HBeAg, Hbс Ig, Hbс Ig; antiHCV, метод полімеразної ланцюгової реакції з визначенням ДНК HBV, РНК HCV.

Тривалість захворювання обстежуваних дітей – від одного до 10 років. Усім раніше було проведено стандартну терапію за показниками – імуноферментну терапію, гепатопротектори, антиоксиданти. Під час проведення клінічної апробації ФП діти не отримували медикаментозного лікування, крім прийому функціональних пептидів Grin pro у дозі від 5 до 25 г двічі на день, Grin mix у дозі від 20 до 50 мл з розрахунку добової потреби організму в білку і мікроелементах на кілограм маси. Тривалість прийому – від 1 до 4 місяців.

Контрольне обстеження проводилося в динаміці, кожні 10–14 днів.

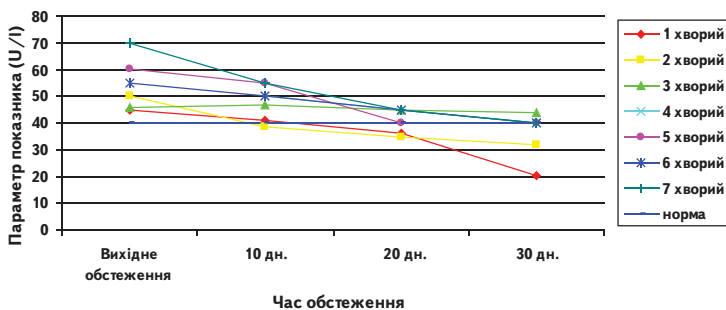
При вихідному обстеженні пацієнтів виявлені ознаки активності запального процесу, що супроводжуються вираженими проявами астено-невротичного синдрому, пов'язані з метаболічними розладами, що приводять до гіпоксії, ацидозу і, в кінцевому результаті, до порушень енергоутворення. Це проявлялося в загальній слабкості, підвищеній стомлюваності, явищах ангедонії (зниження активності й енергійності, втрата інтересу і задоволеності від звичних занять), появі головного болю, запаморочення, частій зміні настрою, відсутності позитивної мотивації на видужання. У 6 дітей відзначався біль у правому підребер'ї, що супроводжувався почуттям важкості, у 9 дітей – диспептичні прояви у вигляді здуття, відрижки, періодичної нудоти, відчуття гіркоти в роті.

Біохімічне дослідження сироватки крові виявило порушення білкового обміну у вигляді зниження вмісту загального білка в 9 дітей, диспротеїнемії в 12 дітей (зниження рівня альбумінів, підвищення глобулінових фракцій), збільшення тимолової проби. Синдром цитолізу, встановлений у всіх обстежуваних дітей, проявлявся підвищенням активності індикаторних ферментів – АлАТ і АсАТ. У 6 дітей відзначений змішаний біохімічний синдром – поряд з цитолізом спостерігалися прояви холестазу у вигляді підвищення рівня загального білірубину, зі зміною співвідношення непрямого білірубину до прямого, підвищенням рівня ГГТП і ЩФ.

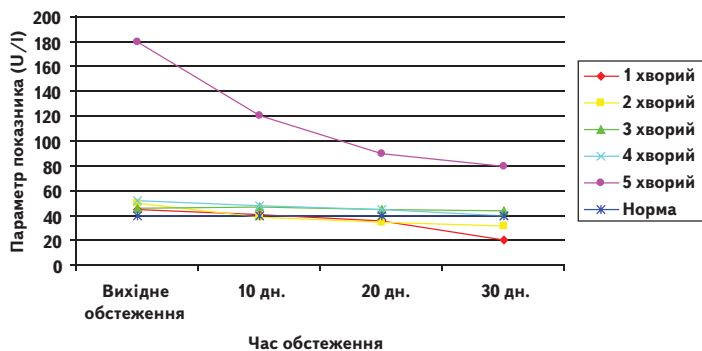
Ефективність застосування ФП визначали за динамікою зворотного розвитку астено-невротичного, диспептичного і больового синдромів. При цьому особливу увагу привертало характер зниження астено-невротичного синдрому. Так, незважаючи на те, що більшість дітей протягом 7–10 днів проходили через період адаптації до отримуваних продуктів, при подальшому прийомі препарату через 3–4 тижні спостерігалось виражене поліпшення загального самопочуття, зникнення головного болю, слабкості, млявості, дратівливості, депресії, нормалізація апетиту і сну, підвищення працездатності, поява почуття успішного результату захворювання і зменшення депресії. Виявлена позитивна динаміка астено-невротичного синдрому свідчить про виражений нормалізуючий вплив ФП на метаболічні розлади, характерні для патології печінки.

При проведенні дослідження відзначалася позитивна динаміка й об'єктивні показники патологічного процесу. Важливим критерієм було зменшення вираженості цитолітичного процесу практично у всіх хворих. При цьому встановлений неоднотипний характер зміни активності індикаторних ферментів. Так, при пер-

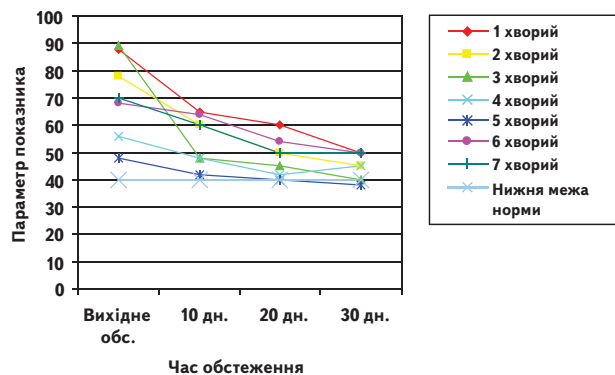
Мал. 1. Динаміка АсАТ у дітей з різними формами хронічного гепатиту



Мал. 2. Динаміка показника АлАТ у дітей обстежуваної групи



Мал. 3. Динаміка показника ГГТП у дітей з різними формами хронічного гепатиту

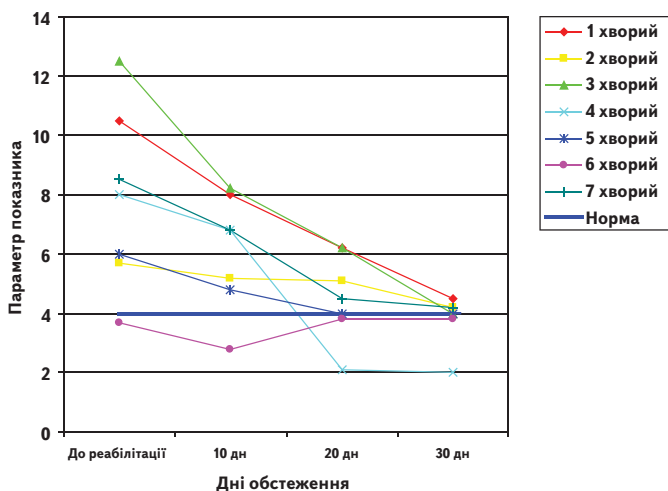


шому контрольному дослідженні тенденція до зниження рівня АлАТ і АсАТ спостерігалася практично у всіх дітей. Однак при повторному обстеженні констатували деяке підвищення даних показників, але нижче вихідних цифр. Очевидно, це пов'язано з тим, що ФП, стимулюючи синтетичну функцію печінки, зокрема, біосинтез білка в гепатоцитах, призводять до короточасного, транзиторного підвищення АлАТ, АсАТ, а надалі до стабілізації клітинних мембран, усуваючи явища цитолізу. Це і проявляється зниженням чи нормалізацією даних показників (мал. 1, 2).

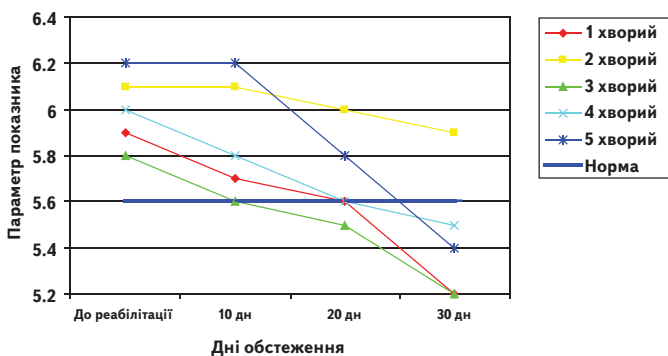
Як видно з представлених малюнків, у всіх дітей відзначається виражена динаміка АлАТ й АсАТ. Очевидно, функціональні пептиди, стимулюючи процеси біосинтезу білка в гепатоцитах, призводять до стабілізації клітинних мембран, усуваючи явища цитолізу, що і проявляється в нормалізації чи зниженні рівня АлАТ і АсАТ.

У хворих, що спостерігалися, відзначалася позитивна динаміка стосовно маркерів холестазу. Це проявлялося зниженням загального білірубину, нормалізацією співвідношення його фракцій, у частини дітей – зниженням рівня ЩФ і ГГТП. Результати обстеження представлені на малюнку 3.

Мал. 4. Динаміка тимолової проби в дітей досліджуваної групи



Мал. 5. Динаміка рівня глюкози крові в дітей з вихідним її підвищенням



Як видно з малюнка, істотна позитивна динаміка показника визначається вже при першому контрольному обстеженні. Характерною рисою було те, що чим вищі вихідні порушення, тим швидша динаміка їхнього відновлення. Отримані результати свідчать про позитивний вплив ФП на пігментний обмін печінки, що сприяє відновленню її функції.

Одним з основних патогномонічних проявів ураження печінки є порушення її білково-синтетичної функції. Застосування ФП мало анаболічний ефект, що проявляється в підвищенні рівня загального білка й альбумінів, усуненні диспротеїнемії, зниженні показників тимолової проби. Динаміка тимолової проби протягом місяця в групі дітей представлена на малюнку 4.

Як видно з малюнка, вже через 10 днів від початку прийому в усіх дітей, незалежно від форми гепатиту, відзначено істотне зниження тимолової проби і повна її нормалізація до 30-го дня. При обстеженні цієї групи дітей через 60 днів показник залишався в нормі.

Слід зазначити, що ФП впливали і на вуглеводний обмін. У частини дітей, в яких спостерігалось підвищення рівня глюкози в крові, на тлі прийому ФП відбувалася нормалізація показників (мал. 5).

Як видно з представленого графіка, у дітей з вихідним порушенням вуглеводного обміну відбувається нормалізація рівня глікемії, що пов'язано з відновленням і нормалізацією рівня гормонів, а можливо, і відновленням функції клітин підшлункової залози.

Яскравим прикладом клінічної ефективності функціональних пептидів є спостереження за дитиною С. 15 років, з діагнозом хронічний вірусний гепатит С, цироз печінки, портальна гіпертензія. При вихідному обстеженні в пацієнта спостерігалось зниження лейкоцитів до $2,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів – до $58 \times 10^9/\text{л}$, Нв – до 98 г/л. Уже при першому контрольному обстеженні відзначена істотна позитивна динаміка (збільшення кількості тромбоцитів до $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитів – до $3,5 \times 10^9/\text{л}$) і збереження позитивної динаміки при подальшому контролі.

Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують доцільність і перспективність подальшого вивчення впливу ФП на відновлення порушених функцій печінки в хворих на хронічні гепатити.

Висновки:

1. Досвід застосування ФП у дітей із хронічним гепатитом показав, що вони впливають на патогенетичні ланки розвитку патологічного процесу, нормалізуючи їх.
2. Виражений сприятливий вплив ФП спостерігався стосовно динаміки суб'єктивних симптомів, особливо проявів астено-невротичного синдрому, що надзвичайно важливо для поліпшення якості життя даного контингенту хворих.
3. Застосування ФП мало позитивний ефект на всі основні патологічні синдроми, характерні для порушення функції печінки. Спостерігалось зменшення вираженості цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів, холестази, поліпшення білково-синтетичної функції печінки.
4. Застосування ФП не мало побічних ефектів, крім нетривалого періоду адаптації до прийому продуктів зі специфічним смаком.
5. Використання ФП є патогенетично обґрунтованим і може застосовуватися в дітей із хронічною патологією печінки.
6. Необхідне подальше вивчення впливу ФП, зокрема, на вираженість вірусемії проведення катамнестичних спостережень, що дозволить визначити адекватні дози для дитячого організму, а також розробити чіткі критерії включення ФП до комплексу проведених лікувально-профілактичних заходів у хворих із хронічними гепатитами.

1. Алажиль Л., Одьевр М. Заболевания печени и желчных путей у детей. Пер. с франц. - М.: Медицина, 1982. - 342 с.
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практик.рук.:Пер. с нем./ Под ред. А.А. Шептулина. - М.: Гэ-тар-Медицина, 1999. - 432 с.
3. Подымова С.Д. Болезни печени - М., 1997. - 426 с.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты, 1998. - 325 с.
5. Филиппов Ю.А. Современное состояние проблемы хронических гепатитов // Врачебная практика.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: Гэ-тар-Медицина, 2000.-797с.
7. Яковенко Э.П., Агофонова Н.А., Григорьева В.П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. - Медицина, 2004. - №2(5). - С.53-59.
8. Suchy F.J. Liver disease in children.- Mosby-Year Book Ink.1994.-369 p.
9. Suchy F.J., Shneider B.L. Metabolic liver diseases of childhood. - Kaplowitz N. Liver and Biliary Diseases.-1996.- P.511-534.