

Invenția se referă la medicină, în special la hepatologia pediatrică și boli infecțioase și poate fi utilizată pentru tratamentul hepatitei virale B cronice cu sindrom colestatic la copii.

Este cunoscută metoda de tratament al hepatitei virale cronice B (HVCB) la copii, care include, în caz de acutizare, spitalizarea pacientului cu respectarea regimului igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr.5 după Pevzner), tratamentul hepatoprotector (silimarină, fosfolipide esențiale, legalon, acidul ursodezoxicolic), terapia de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, de glucoză, hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitaminele grupelor C, B₁, B₆, B₁₂) [1].

În faza de replicare a hepatitei virale B (HVB) se recomandă tratamentul antiviral cu administrarea interferoanelor ca: Interferon 2 α și β standard sau pegilate cu acțiune imunomodulatoare și antivirală în monoterapie pe o durată de 24 de săptămâni [2].

Dezavantajele constau în aceea că o parte din aceste remedii sunt foarte costisitoare și provoacă dezvoltarea reacțiilor adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practică pentru majoritatea pacienților, mai ales a celor de vârstă mică.

O altă metodă de tratament constă în utilizarea în tratamentul hepatitei virale cronice B a terapiei simptomatice și a unui remediu imunomodulator și antiviral așa ca 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozidă (Pacovirină), aplicat timp de 6 luni, începând cu prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg o dată pe zi, per os [3].

Dezavantajele acestor metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor antivirale, care nu permit de a obține rezultatele scontate, și în faptul că sunt contraindicate în cazul nivelului înalt de citoliză, totodată aceste metode de tratament rezolvă parțial problemele terapeutice ce stau în fața medicului, și anume stoparea sau diminuarea activității procesului hepatic și prevenirea evoluției hepatitei spre ciroză. Pe de altă parte, copiii cu (HVCB), care au contraindicații sau nu s-au soldat cu aviremie (VHB) la administrarea terapiei antivirale cu remedii din clasa interferoanelor, recomandate de protocoalele internaționale, sunt lipsiți de posibilitatea efectuării unui alt tratament etiopatogenetic antiviral. Nu întotdeauna este obținută normalizarea indicilor biochimici și regresarea viremiei (HVB).

Problema pe care o rezolvă invenția dată este sporirea eficacității tratamentului (HVCB) la copii prin diminuarea nivelului de coleastăză, precum și a nivelului de viremie înaltă a (HVB), care pot conduce la dezvoltarea fibrozei hepatice cu instalarea cirozei hepatice.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează tratamentul de bază, iar concomitent se administrează per os 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozidă 100 mg, de 2 ori pe zi, 3-O-[β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 3)]-[β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 4)]- β -D-galactopiranozil[(25R)-5 α -furostan-2 α , 3 β , 22 α , 26-tetraol]-26-O- β -D-glucopiranozidă 50 mg (Capsicozidă) și acid ursodezoxicolic 15 mg/kg masă corp, o dată pe zi, timp de 24 de săptămâni.

Rezultatul obținut constă în obținerea unei metode de tratament al hepatitei virale cronice B cu sindrom de coleastăză bazată pe sinergismul a trei preparate: Pacovirină, acid ursodezoxicolic și Capsicozidă cu ameliorarea indicilor biochimici și micșorarea duratei de spitalizare a acestora. Această metodă de tratament poate fi aplicată copiilor cu (HVCB) cu viremie (HVB) și coleastăză chiar și în cazul unei citolize, viremii înalte și prezența markerilor (VHB), inclusiv la copiii, care au contraindicații la administrarea terapiei antivirale clasice.

Pentru aprobarea metodei propuse de tratament a (HVCB) la copii cu sindrom de coleastăză în baza secției de Hepatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului Clinica „Em. Coțaga” au fost efectuate investigații clinice, paraclinice, imunologice, virusologice cu confirmarea diagnosticului, determinarea ADN (HVB) cantitativ prin PCR, gradului de fibroză prin metoda de elastografie (Fibroscan) la copiii cu (HVCB) și lotul-martor pentru aprecierea eficacității variantei noi propuse de tratament. Studiul a fost realizat randomizat prin metoda dublu-orb.

Astfel, au fost selectați în lotul experimental 7 bolnavi cu (HVCB) în fază de viremie (HVB) și sindrom de coleastăză exprimat prin majorare de gama glutamiltranspeptidază (γ GT), grad mediu și înalt de activitate, cu vârstele cuprinse între 9...16 ani, care s-au soldat cu recădere după anularea tratamentului standard antiviral cu interferoane pegilate.

Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul tradițional, care a inclus respectarea regimului igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), tratamentul hepatoprotector (silimarină sau fosfolipide esențiale, legalon), terapia de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, de glucoză, a hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitaminele grupelor C, B₁, B₆, B₁₂). Concomitent a fost administrat per os acidul ursodezoxicolic în doză de 15 mg/kg masă corp în 24 de ore per os, suplimentat cu Pacovirină (forma medicamentoasă în capsule), care a fost administrată timp de 6 luni în doze de 100 mg de 2 ori/zi per os și Capsicozidă administrată în doze de 50 mg o dată pe zi.

În lotul martor (n=7) bolnavii au fost selectați conform aceluiași criterii, astfel ca grupurile să fie comparabile. În cadrul acestui grup, Pacovirina, Capsicozida și acidul ursodezoxicolic au fost substituite. În rest, tratamentul a fost identic celui aplicat pacienților din lotul experimental.

Rezultatele comparării metodei de tratament a (HVCB) la copii, conform invenției, cu cea mai apropiată soluție (metoda tradițională) au fost analizate la finele tratamentului, după 6 luni.

Rezultatele:

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la copiii bolnavi cu hepatită virală cronică B cu sindrom de coleastăză tratați cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Evoluția comparativă a principalelor sindroame clinice la bolnavii cu (HVCB) (lotul experimental) tratați și netratați (lotul martor II) cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic

Nr	Parametrii clinici / numărul de pacienți	Lotul I (experimental) (n=7)				Lotul II (martor) (n=7)			
		Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Ab.s	%
1	Slăbiciune generală	7	100	1	14,3	7	100	7	100
2	Sindromul doli în hipocondrul drept	5	71	0	0	6	86	6	86
3	Inapetență	7	100	0	0	7	100	7	100

Analiza și evaluarea prezumtivă a datelor prezentate în tabelul 1 demonstrează că administrarea concomitentă a preparatelor Pacovirină, Capsicozidă și a acidului ursodezoxicolic a avut acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după tratament. În special merită atenție evoluția sindromului doli în hipocondrul drept, care a dispărut la cei 5 copii din 7, și inapetența, care a dispărut după tratament la toți cei 7 bolnavi ai lotului experimental. Evoluție favorabilă au înregistrat și astfel de semne clinice ca senzația de greață, cefaleea, concomitent s-au micșorat și dimensiunile ficatului. În lotul martor nu a fost constatată dispariția semnelor clinice sau ameliorarea lor la un număr anumit de bolnavi. Evoluția comparativă a indicilor de laborator (biochimici) la copiii bolnavi cu hepatită virală cronică B cu sindrom de colestază, tratați cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic, până la și după tratament este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Caracteristica indicatorilor biochimici la pacienții cu (HVCB) până la și după tratament

Indicatorii biochimici		Lotul I experimental (n=7)				Lotul II martor (n=7)			
		Valorile normale		> norma		Valorile normale		> norma	
		Abs.	M±m (%)	Abs.	M±m(%)	Abs.	M±m (%)	Abs.	M±m (%)
ALAT (norma <41 U/l)	Până la tratament	3	36,7±1,6	4	90,2±43,2	2	23±4	5	61,2±11,8
	După tratament	7	100	0		1	27±0	6	73,2±11,75
ASAT (norma 0-37 U/l)	Până la tratament	3	32,6±1,5	4	74±40	2	31,5±0,5	5	54,8±6,6
	După tratament	7	100	0		2	30,5±0,5	5	44,4±6,0
γGTP (norma < 35 mmol/l)	Până la tratament	0	0	7	59,1±22,5	1	32±0	6	72,3±21,1
	După tratament	5	29,2±1,8	2	40±1	1	32±0	6	67,3±15,5

Conform rezultatelor înregistrate, în lotul experimental s-a depistat o evoluție pozitivă a indicilor biochimici ALAT, ASAT, γGTP, care după tratament a fost în limitele normei la toți pacienții din lotul experimental incluși în studiu. ALAT și ASAT s-au normalizat la 4 din cei 4 pacienți cu indicatori majorați până la tratament, γGTP la 5 din 7 cu indicatorii majorați anterior. În lotul martor, evoluția favorabilă a indicatorilor biochimici s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Deși diferență între valorile medii ale parametrilor la sfârșitul tratamentului cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic față de aceiași indicatori din lotul martor este, se observă clar normalizarea indicatorilor biochimici de bază ALAT, ASAT și tendința de normalizare a γGTP, caracteristici pentru contingentul de bolnavi cu hepatită virală cronică B cu sindrom de colestază.

În tabelul 3 sunt prezentate nivelurile comparative de viremie ADN (HVB) exprimată în UI/ml în cele două loturi. Astfel copiii cu hepatita virală cronică B tratați cu Pacovirină în doze de 100 mg, de 2 ori pe zi combinată cu Capsicozidă în doză de 50 mg, o dată pe zi și acid ursodezoxicolic în doză de 15 mg/kg masă corp în 24 de ore pentru o perioadă de 24 de săptămâni au prezentat tendință spre diminuarea nivelului ADN (HVB). În total toți cei 6 copii din lotul martor au prezentat semne de diminuare a nivelului de viremie ADN (HVB) (tabelul 3).

Tabelul 3

Evoluția comparativă a nivelului de ADN (HVB) în rândul copiilor din loturile experimental și martor

Lotul experimental			Lotul martor		
Nr. d/o	ADN (HVB) UI/ml până la tratament	ADN (HVB) UI/ml după tratament	Nr. d/o	ADN (HVB) UI/ml până la tratament	ADN (HVB) UI/ml după tratament
1	647902,6	153200	1	2000	25605
2	25605,8	697,6	2	275	275

3	2237499,6	1433664,6	3	1363	1363
4	155299020	65726814	4	15115	15115
5	167400264	56774217,6	5	3411	913
6	63008378,4	3813689,6	6	3492299	3492299
			7	409	409
Media	388618670,4	127902283,4	Media	3514872	3535979

Remarcă: UI/ml – unități internaționale de evaluare a încărcăturii virale

Pentru a da o apreciere statistică rezultatelor obținute au fost comparate nivelurile medii și dinamica evoluției ADN (HVB) din cele două loturi. S-a constatat că la copiii din lotul experimental a avut loc o diminuare semnificativă, cu $67,1 \pm 19,1\%$ a nivelului ADN (HVB) ($P < 0,05$). În același timp printre pacienții din lotul martor s-a atestat o ușoară creștere a nivelului de viremie ADN (HVB) cu $0,6 \pm 2,9\%$ (tabelul 4).

Tabelul 4

Dinamica reducerii încărcăturii virale la pacienții cu hepatită cronică virală B ca rezultat tratamentului cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic (ADN (HVB) exprimat în UI/ml)

	Nivelul mediu de viremie ADN (HVB) înainte de tratament	Nivelul mediu de viremie ADN (HVB) după tratament	Dinamica evoluției nivelului de viremie ADN (HVB)	P
Lotul experimental	388618670,4	127902283,4	$-67,1 \pm 19,1\%$	$P < 0,05$
Lotul martor	3514872	3535979	$+0,6 \pm 2,9$	-

Rezultatele prezentate denotă o acțiune benefică a remediilor Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic asupra evoluției principalelor semne clinice, biochimice și imunologice la copiii cu hepatită virală cronică B colestatică, confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator.

Toți bolnavii incluși în studiu au suportat bine Pacovirina, Capsicozida și acidul ursodezoxicolic, nesemnându-se reacții adverse. Nici într-un caz nu a fost necesară sistarea tratamentului indicat pe parcursul perioadei de tratament, astfel demonstrându-se că Pacovirina, Capsicozida și acidul ursodezoxicolic în combinație pot fi administrate copiilor cu hepatită virală cronică B.

Exemplul 1

Pacienta R.M., în vârstă de 10 ani, este supravegheată în secția de hepatologie pediatrică de la vârsta de 4 ani (din 2003) cu diagnosticul de "Hepatită virală cronică B colestatică, activitate biochimică medie, fază replicativă a (HVB). Colecistită cronică în remisie. Gastroduodenită cronică în remisie".

Conform anamneșticului, este născută în familie cu risc sporit de infecție cu (HVB). Ambii părinți sunt "purători" de AgHBs, fiind depistați concomitent cu maladia pacientei. La vârsta de 4 ani pacienta a fost ocazional depistată cu hepatită virală acută B, forma anicterică, gravitate medie, fiind tratată și supravegheată de medicul infecționist. Conform datelor fișei medicale de ambulator, în perioada anilor 2004-2008 s-a menținut starea generală alterată, persistența sindromului astenic cu apetitul scăzut și activitate biochimică moderată. În 2008 în timpul examenului de monitorizare în dinamică la copil a fost constatată hepatomegalie moderată cu proeminarea ficatului sub rebordul costal drept cu 3 cm, ALAT- 55 U/l, ASAT- 43 U/l, sindromul de coleastă exprimat prin gama glutamiltranspeptidază majorată 95 mmol/l și nivel înalt de viremie (HVB) - 3 239 513 UI/ml. Ecografia abdominală a constatat hepatomegalie moderată cu diametrul venei porte în limita normei 10 mm, modificări difuze în parenchimul ficatului cu hiperecogenitate difuză, semne de colecistită cronică acalculoasă, sindrom de sludj al vezicii biliare.

Pacientei i-a fost administrată dieta nr. 5 după Pevzner, Pacovirină, per os, în doză de 200 mg/zi în combinație cu Capsicozidă, 50 mg/zi și acid ursodezoxicolic 500 mg/zi pentru o perioadă de 24 de săptămâni. Examenul repetat după finalizarea seriei de tratament a atestat normalizarea ALAT până la 41 U/l, ASAT 37 U/l, o diminuare a nivelului ADN (HVB) de 2 ori până la 1 614 931 UI/ml, o ameliorare a stării generale. Drept concluzie poate fi constatat efectul benefic al tratamentului de alternativă prin administrarea combinată a Pacovirinei în doze de 200 mg/zi, Capsicozidei în doze de 50 mg/zi și a acidului ursodezoxicolic în doze de 15 mg/kg/masă corp în 24 de ore pentru 24 de săptămâni, cu ameliorarea stării generale, a transaminazelor hepatice și diminuarea nivelului viremiei ADN (HVB) cu 51%.

Exemplul 2

Pacienta B.A., în vârstă de 9 ani, este supravegheată de la vârsta de 7 ani în secția de hepatologie pediatrică cu diagnosticul de "Hepatită virală cronică B colestatică. Activitate biochimică înaltă, fază de replicare înaltă a (HVB). Epilepsie".

Conform anamneșticului, este născută din prima sarcină, care a evoluat cu eminență de avort pe parcursul întregii perioade, în familie cu risc sporit de infecție cu (HVB). Mama fetei până la naștere a fost diagnosticată cu (HVCB), grad înalt de activitate, viremie înaltă (HVB). Fratele mai mic al pacientei în vârstă de 3 ani, de asemenea

la naștere a fost depistat cu HBsAg pozitiv, fiind probabil infectat cu (HVB) intranatal și actualmente se află în supraveghere și tratament cu (HVCB) grad III de activitate, fază de viremie înaltă (HVB).

Pacienta la vârsta de 7 ani, fiind în supravegherea neuropediatrului de la naștere pentru convulsii epileptiforme, a fost ocazional examinată și depistată cu HBsAg. După examenul complex a fost confirmată hepatita virală cronică B, manifestată prin inapetență, slăbiciuni generale, dureri abdominale în hipocondrul drept. La examenul clinic și paraclinic al pacientei în dinamică în 2009 a fost determinată starea generală de gravitate medie, care se manifesta prin sindrom astenic, inapetență, dureri abdominale și hepatomegalie cu proeminarea cu 3 cm a ficatului sub rebordul costal drept, sensibil la palpare. Paraclinic a fost determinată hiperfermentemia cu ALAT 55 U/l, ASAT 43 U/l, sindromul de colestază exprimat prin gama glutamiltranspeptidază majorată 57 mmol/l și nivel înalt de viremie (HVB) 207 000 000 UI/ml. Ecografia abdominală a constatat hepatomegalie moderată cu diametrul venei porte în limita normei 8 mm, modificări difuze în parenchimul ficatului cu hiperecogenitate difuză în ficat.

Din motivele prezenței afecțiunii organice a sistemului nervos central, care este o contraindicație la tratamentul clasic antiviral cu interferoane, pacientei i-a fost administrată dieta nr. 5 după Pevzner, Pacovirină, per os, în doză de 200 mg/zi în combinație cu Capsicozidă, câte 50 mg/zi și acid ursodezoxicolic 500 mg/zi pentru o perioadă de 24 de săptămâni. Tratamentul a fost suportat satisfăcător, fără reacții adverse. Monitorizarea în dinamică a parametrilor clinici și paraclinici după finalizarea seriei de tratament a constatat normalizarea ALAT până la 23 U/l, ASAT 19 U/l, o diminuare a nivelului ADN (HVB) de 2,5 ori de la 207 000 000 UI/ml până la 77 085 860 UI/ml, o ameliorare a stării generale și în plan neurologic cu remisia timp de 6 luni. Drept concluzie poate fi constatat că administrarea combinată a Pacovirinei în doze de 200 mg/zi, a Capsicozidei 50 mg/zi și a acidului ursodezoxicolic în doze de 15 mg/kg masă corp pentru 24 de săptămâni a contribuit la ameliorarea stării generale a pacientei, normalizarea ALAT și ASAT și la diminuarea nivelului viremiei ADN (HVB) de 2,5 ori.

Este necesar de menționat că tratament cu Pacovirină, Capsicozidă și acid ursodezoxicolic în aceleași doze a fost efectuat și fratelui mai mic, în vârstă de 3,5 ani cu (HVCB), gr.III de activitate, și după finalizarea seriei de tratament s-a diminuat nivelul ADN (HVB) de la 5 821 448 UI/ml (pretratament) până la 2 353 UI/ml (posttratament).