

# ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

**В.А. Клименко, В.П. Кандыба, Е.В. Пасечник, Ю.В. Карпушенко, А.М. Ащеулов**

Кафедра пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета, Украина

КУОЗ ОДКБ № 1

КУОЗ ГДКБ № 19

**Цель:** изучить состояние гепатобилиарной системы у пациентов с муковисцидозом (МВ) и оценить клиническую эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты «Укрлив».

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 11 детей (1 девочка и 10 мальчиков) в возрасте от 2 лет 8 мес. до 16 лет. У всех детей диагностирована смешанная форма МВ. Обследование проводилось двукратно — перед применением препарата «Укрлив» и через 8 недель терапии. Все дети получали базисную терапию МВ в соответствии с современными протоколами, а также препарат «Укрлив» суспензию вечером, перед сном, в индивидуальной дозировке в течение 8 недель.

**Результаты.** У всех больных с МВ развивается поражение гепатобилиарной системы. На фоне применения препарата «Укрлив» наблюдалась положительная клиническая динамика изменений гепатобилиарной системы. «Укрлив» в форме суспензии характеризовался высокой эффективностью и переносимостью у детей с МВ.

**Выводы.** Холеретический, литолитический, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антифибротический эффекты препарата «Укрлив» позволяют стабилизировать и улучшить состояние гепатобилиарной системы у детей с МВ, что делает его применение патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, гепатобилиарная система, Укрлив.

## Введение

Муковисцидоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регуляторного белка (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR), характеризующееся поражением желёз внешней секреции, с развитием вторичных изменений, преимущественно в бронхолегочной, пищеварительной, репродуктивной системах.

Актуальность проблемы МВ обусловлена распространенностью заболевания — после открытия в 1989 г. гена CFTR было определено, что примерно 1 из 25 человек белой расы является носителем этого гена в гетерозиготном состоянии. Частота МВ среди белой расы составляет 1:2500–1:3000 новорожденных. Болезнь встречается в 10 раз реже среди черной расы и крайне редко в желтой расе [1].

Еще в середине прошлого века общество было не знакомо с проблемой МВ — большинство больных умирало в раннем возрасте; МВ был «диагнозом смерти». Сегодня, благодаря развитию медицины, МВ — это диагноз жизни. В развитых странах больному, родившемуся в 2000 г., можно гарантировать 50 лет жизни [2].

По частоте вовлечения в патологический процесс при МВ на первом месте — респираторный тракт, на втором — гепатобилиарная система. По данным разных авторов, поражение печени имеет место у 20–90% больных с развитием цирроза у 10–25% пациентов [3,4]. С увеличением продолжительности жизни частота поражения печени увеличивается.

Единственным базисным препаратом для профилактики и лечения осложнений гепатобилиарной системы при МВ является урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

УДХК впервые была обнаружена в желчи бурого медведя, что и нашло отражение в ее названии: ursus — «медведь». На протяжении многих веков желчь бурого медве-

дя традиционно применялась в народной медицине для лечения болезней печени. В 1957 г. японской фармацевтической компанией «Токио Тонабе» был зарегистрирован первый препарат УДХК, но механизм его действия стал понятен только в 70-х годах прошлого века, когда японские исследователи I. Makino, K. Shinozaki, S. Nakagawa описали литогенное действие УДХК. Более полувека препараты УДХК применяются для лечения больных с желчнокаменной болезнью, и в процессе лечения этих пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, открыты многие другие терапевтические эффекты УДХК, в частности, помимо холеретического и литолитического, цитопротекторный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антифибротический, антиоксидантный, антиапоптозный и гипохолестеринемический [5].

Благодаря расшифровке механизмов действия УДХК, подтвержденной клиническими исследованиями, показания к назначению препаратов УДХК эволюционировали от средства для исключительно химической литотрипсии при холестериновом калькулезе до стандартов терапии цирроза печени, целого ряда заболеваний не только гепатобилиарной, но и сердечно-сосудистой системы.

С 90-х годов прошлого века препараты УДХК применяются как базисная терапия гепатобилиарной системы при МВ, что позволило улучшить прогноз при данном заболевании.

**Цель** нашего исследования: изучение состояния гепатобилиарной системы у пациентов с МВ и оценка клинической эффективности отечественного препарата УДХК «Укрлив».

## Материал и методы исследования

Критериями включения явились: возраст детей от 0 до 17 лет, установленный диагноз МВ без декомпенсированного цирроза печени, прием препаратов УДХК в качестве

базисной терапии, наличие информированного согласия родителей и ребенка. Все дети получали препарат «Укрлив» суспензию вечером, перед сном, в индивидуальной дозировке в течение 8 недель.

Обследование проводилось двукратно — перед применением препарата «Укрлив» и через 8 недель терапии. Оценивались: белковосинтетическая функция печени (уровень общего белка), наличие цитолиза (аланиламинотрансфераза — АЛТ, аспартатаминотрансфераза — АСТ, гамма — глутаминотрансфераза — g-ГТ), воспаления (протеинограмма), пигментный обмен (билирубин и фракции, щелочная фосфатаза, тимоловая проба), ультразвуковые характеристики (размер и эхогенность печени, печеночные протоки; форма, сократительная способность, содержимое, толщина и плотность стенок желчного пузыря, состояние общего желчного протока). Дополнительно через 4 недели применения препарата, согласно инструкции, определялись уровни АЛТ, АСТ, g-ГТ. Помимо препаратов УДХК все дети получали базисную терапию МВ в соответствии с современными протоколами, и объем терапии не менялся на протяжении всего обследования.

Результаты обработаны статистическими методами с использованием компьютерных программ Microsoft Excel (2003) и Statistica (2006).

#### Обоснование применения УДХК в терапии гепатобилиарной системы у детей с МВ

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная желчная кислота (ЖК), составляющая 1–5% пула ЖК организма человека. Большинство ЖК характеризуются цитотоксическим действием, которое зависит от их гидрофобности/липофильности — липофильные ЖК проникают через мембрану клеток и митохондрий, оказывая цитотоксическое действие. УДХК, являясь гидрофильной ЖК, угнетает поступление в желчь токсических липофильных ЖК (холевой, литохолевой и др.) путем конкурентного связывания рецепторов в кишечнике и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах. Также УДХК встраивается в фосфолипиды мембран, оказывая выраженное цитопротекторное и репаративное действие.

УДХК обладает выраженным хелеретическим эффектом, обусловленным осмотическим и секреторным (увеличения секреции бикарбонатных ионов) механизмами, что особенно важно при МВ, когда секреты экзокринных желез характеризуются повышением вязкости. Литолитический эффект УДХК обусловлен уменьшением всасывания холестерина и снижением количества и размеров мицелл желчи вследствие выраженной полярности молекулы [6].

В последние годы было доказано наличие антиоксидантного эффекта (способности связывать свободные радикалы, уменьшая патологическую активацию перекисного окисления липидов) и иммуномодулирующего действия. УДХК влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов гистосовместимости — HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов, подавляет воспалительную реакцию, в первую очередь за снижение синтеза IgM [7,8].

Существует предположение о возможной роли УДХК в индукции цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) — одного из основных ферментов печени, метаболизирующего ЖК, лекарственные препараты и холестерин [9]. Сохранение активности данного фермента особенно важно у больных с МВ, которые вынуждены постоянно принимать большое количество лекарственных препаратов.

Открытие плейотропности эффектов УДХК в последние годы заставило ученых пересмотреть роль УДХК в организме — сегодня она рассматривается не просто как ЖК, принимающая участие в пищеварении, но как биологически активное вещество, «сигнальная молекула» с регулирующими свойствами, оказывающая влияние на различные звенья метаболизма [10]. Применение препаратов УДХК является патогенетическим обоснованным при МВ.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Под наблюдением находилось 11 детей (1 девочка и 10 мальчиков) в возрасте от 2 лет 8 мес. до 16 лет (средний возраст — 8,5 лет). У всех детей диагностирована смешанная форма МВ. Диагноз подтвержден потовым тестом у всех больных, у 1 пациента — ДНК-анализом (выявлена мутация delF508-CFTR). Доза препарата «Укрлив» составляла от 250 до 1000 мг/сут (от 15 мг/кг до 40 мг/кг в сутки). При первичном обследовании снижение белковосинтетической функции печени выявлено у 1 больного, диспротеинемии — у 3 пациентов (снижение уровней  $\alpha$ 1-глобулина и  $\alpha$ 2-глобулина — у 3 и 2 детей, повышение уровней  $\alpha$ 2-глобулина и g-глобулина — у 1 и 3 детей соответственно, нарушение коэффициента альбумины/глобулины — у 1 больного). Показатели цитолиза, уровни общего билирубина и фракций, тимоловая проба были в границах возрастной нормы у всех больных. У 2 пациентов выявлено повышение щелочной фосфатазы.

При оценке ультразвуковой семиотики печени у всех детей отмечалось повышение эхогенности паренхимы, у 3 (27,3%) пациентов указанные изменения имели мелко-



Рис.1. Перипортальный фиброз печени у мальчика 3., 7 лет



Рис.2. Билиарный «сладж» у мальчика Б., 2,5 года

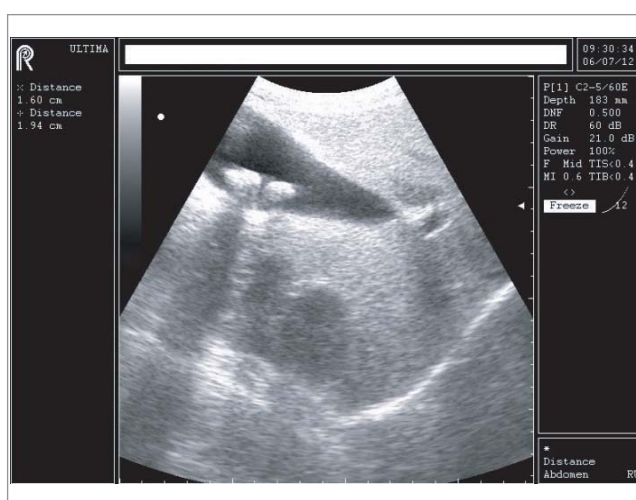
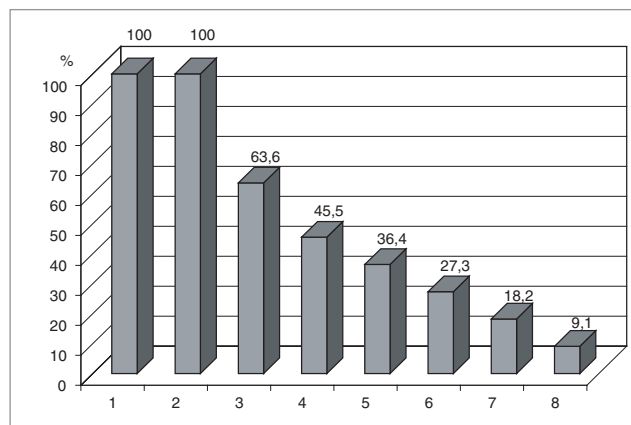


Рис.3. Холелитиаз у девочки С., 13 лет



1 — холестаза; 2 — гипокинезия желчного пузыря; 3 — фиброз; 4 — билиарный сладж; 5 — холецистит; 6 — жировая инфильтрация печени; 7 — гепатомегалия; 8 — холелитиаз

Рис.4. Характеристика поражения гепатобилиарной системы у детей с МВ

Таблица

#### Нарушение показателей печеночных проб у больных МВ до и после лечения препаратом «Укрлив»

Показатель	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Общий белок	1	9,1	0	0
Альбумины	1	9,1	0	0
α1-глобулин	3	27,3	0	0
α2-глобулин	3	27,3	0	0
β-глобулин	0	0	0	0
γ-глобулин	3	27,3	1	9,1
Коэффициент А/Г	1	9,1	0	0
Щелочная фосфатаза	2	18,2	1	9,1

очаговый диффузный характер и соответствовали ультразвуковой картине жировой инфильтрации. У 7 (63,6%) больных на фоне умеренной неоднородной паренхимы печени определялись гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены равномерно и неравномерно утолщенные, что указывало на наличие фиброза различной степени выраженности (рис. 1). Внутривенные протоки были уплотнены у 3 (27,3%) детей. Увеличение размеров печени констатировано у 2 детей. У 1-го ребенка в паренхиме правой доли печени на фоне диффузных среднеточечных изменений было выявлено округлое однородное образование с четкими контурами, псевдоусилением, расцененное как гемангиома. Деформация разных отделов (шейки, тела, дна) желчного пузыря отмечалась у 7 (63,6%) пациентов. Ультразвуковые признаки холецистита были выявлены у 4 (36,4%) больных. У всех обследованных детей отмечалось сгущение желчи, у 5 (45,5%) застойное содержимое было представлено сладжем (рис. 2), у 1 ребенка в полости пузыря определялись конкременты (рис. 3). Сократительная функция желчного пузыря исследовалась у 8 детей — все они имели признаки гипокинезии. Характеристика поражения гепатобилиарной системы у больных МВ представлена на рис. 4.

На фоне приема препарата «Укрлив» жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта у детей не отмечалось. Отдельно внимание родителей фиксировалось на нарушении характера стула, наличии болей в животе и аллергической сыпи (возможные побочные эффекты УДХК, выявленные в рандомизированных клинических исследованиях, встречающиеся с частотой менее 1 на 10 000 больных, включая отдельные случаи).

Через 4 недели приема препарата «Укрлив» у всех пациентов уровни АЛТ, АСТ, γ-ГТ были в пределах нормы.

Через 8 недель лечения отмечалась положительная тенденция по нормализации протеинограммы и уровня щелочной фосфатазы; уровни АЛТ, АСТ, γ-ГТ, билирубина и его фракций, тимоловой пробы оставались стойко в пределах нормы (таб.).

Ультразвуковое исследование позволило констатировать уменьшение холестаза у 7 (63,6%) детей и улучшение сократительной способности желчного пузыря у 25%. Прогрессирования паренхиматозных изменений, фиброза не отмечено.

Родители и пациенты в 100% случаев субъективно оценили эффективность и переносимость препарата «Укрлив» как хорошую.

Таким образом, холеретический, литолитический, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антифибротический эффекты отечественного препарата «Укрлив» позволяют стабилизировать и улучшить состояние гепатобилиарной системы при одном из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний, каким является МВ.

#### Выводы

1. У всех больных с муковисцидозом наблюдается поражение гепатобилиарной системы.
2. Применение препаратов УДХК у больных МВ является патогенетически обоснованным.
3. Отечественный препарат УДХК «Укрлив» в форме суспензии характеризуется высокой эффективностью и переносимостью у детей с МВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фейжельсон Ж. Муковисцидоз / Ж. Фейжельсон, И. Пеко // Муковисцидоз у взрослых и детей : сб. статей и тезисов VII Национального конгр. — Ярославль, 2007. — С. 11—18.
2. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 / Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 12. — P. 20.
3. Капустина Т. Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Ю. Капустина. — М., 2002. — 22 с.
4. Каширская Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных МВ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Ю. Каширская. — М., 2001 — 22 с.
5. Потяженко М. М. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой / М. М. Потяженко, А. В. Невоит // Здоров'я України. — 2007. — № 18. — С. 68—71.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 2. — С. 35.
7. Фадеев Г. Д. Урсодезоксихолевая кислота — только ли гепатопротекция? / Г. Д. Фадеев, Я. В. Никмфорова // Ліки України. — 2010. — № 139. — С. 46—50
8. Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart / Woo-Yong Lee, Suk-Hee Han, Tai-Soon Cho [et al.] // Archives of Pharmacal Research. — 1999. — Vol. 22. — P. 479—484.
9. Paumgarther G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited / G. Paumgarther, U. Beuers // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 525—531.
10. Радченко О. М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування / О. М. Радченко // Рациональная фармакотерапия. — 2012. — № 2. — С. 28—32.

### ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

**В.А. Клименко, В.П. Кандиба, Е.В. Пасечник, Ю.В. Карпушенко, А.М. Ащеулов**

Кафедра пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, Україна

КУОЗ ОДКЛ № 1, г Харків, Україна

КУОЗ МДКЛ № 19, г Харків, Україна

**Мета:** вивчити стан гепатобілярної системи у пацієнтів з муковісцидозом (МВ) та оцінити клінічну ефективність препарату урсодезоксихолевої кислоти «Укрлів».

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 11 дітей (1 дівчинка і 10 хлопчиків) у віці від 2 років 8 міс. до 16 років. У всіх дітей діагностована змішана форма МВ. Обстеження проводилось дворазово — перед застосуванням препарату «Укрлів» і через 8 тижнів терапії. Усі діти отримували базисну терапію МВ відповідно до сучасних протоколів, а також препарат «Укрлів» суспензію ввечері, перед сном, в індивідуальному дозуванні протягом 8 тижнів.

**Результати.** У всіх хворих з МВ розвивається ураження гепатобілярної системи. На тлі застосування препарату «Укрлів» спостерігалася позитивна клінічна динаміка змін гепатобілярної системи. «Укрлів» у формі суспензії характеризувався високою ефективністю та переносимістю у дітей з МВ.

**Висновки.** Холеретичний, літолітичний, протизапальний, імуномодулюючий, антифібротичний ефекти препарату «Укрлів» дозволяють стабілізувати та покращити стан гепатобілярної системи у дітей з МВ, що робить його застосування патогенетично обґрунтованим.

**Ключові слова:** діти, муковісцидоз, гепатобілярна система, Укрлів.

### EXAMINATION OF CLINICAL EFFICACY OF URSODEOXYCHOLIC ACID DOMESTIC PREPARATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

**V.A. Klimenko, V.P. Kandyba, E.V. Beekeeper, Y.V. Karpushenko, A.M. Ascheulov**

Propaedeutics of Pediatrics Department № 2 of Kharkiv National Medical University, Ukraine

Communal Health Protection Institution, Regional Children's Clinical Hospital № 1, Kharkov, Ukraine

Communal Health Protection Institution, City Children's Clinical Hospital №19, Kharkov, Ukraine

**Purpose:** To examine the state of the hepatobiliary system in patients with cystic fibrosis (CF) and to evaluate the clinical efficacy of ursodeoxycholic acid «UkrLiv».

**Patients and methods.** The total of 11 children (1 girl and 10 boys) aged from 2 years and 8 months to 16 years were under observation. Mixed form of cystic fibrosis was diagnosed in all children. Examination was conducted twice — before using the «UkrLiv» preparation and after 8 weeks of therapy. All children had received basic therapy of cystic fibrosis in accordance with modern protocols and also preparation «UkrLiv» suspension in the evening, before bed, in individual doses for 8 weeks.

**Results.** In all patients with cystic fibrosis were found development of the hepatobiliary system affect. A positive clinical dynamics of changes of the hepatobiliary system is observed in the setting of application of the preparation «UkrLiv». «UkrLiv» in the form of a suspension was characterized by high efficacy and tolerability in children with cystic fibrosis.

**Conclusions.** Choleretic, litholytic, anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-fibrotic effects of the preparation «UkrLiv» allow to stabilize and improve the condition of the hepatobiliary system in children with cystic fibrosis which makes its application pathogenetically substantiated.

**Key words:** children, cystic fibrosis, hepatobiliary system, UkrLiv.