



УДК 616.36-002.1:616.98:616.361-036-053.2-08:615.243.3

КРАМАРЕВ С.А., ШПАК И.В., МАРКОВ А.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА

Резюме. Цель исследования: усовершенствование лечения острых вирусных гепатитов (ОВГ) у детей, сопровождающихся синдромом холестаза. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 40 детей с ОВГ в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. С помощью рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: дети из 1-й группы (контрольная, $n = 27$) получали базисную терапию ОВГ, дети из 2-й группы (основная, $n = 13$) получали базисную терапию ОВГ в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). В нашей работе мы использовали препарат УДХК отечественного производства под коммерческим названием Укрлив®, суспензия. **Результаты исследования.** У 82,5 % детей с острыми вирусными гепатитами обнаружен синдром холестаза. Включение в комплексную терапию ОВГ у детей, сопровождающихся холестазом, УДХК способствует более быстрому регрессу основных симптомов заболевания и нормализации биохимических показателей функционального состояния печени.

Лечение синдрома холестаза до сих пор остается проблемой. Основной целью коррекции реологических свойств желчи при различных заболеваниях печени и желчевыводящих путей является в первую очередь профилактика возможных осложнений, отмечающихся при длительном холестазах, в виде фиброза и цирроза печени [6, 8, 10].

Препаратом выбора при необструктивном холестазах сегодня является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная желчная кислота, которая применяется в клинической практике для лечения заболеваний гепатобилиарной системы более 40 лет [3, 4].

УДХК представляет собой желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени, которая составляет 0,1–5 % от общего пула желчных кислот и является нетоксичной вследствие гидрофильности ее молекулы. При лечении препаратами УДХК происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. Положительное влияние УДХК связывается с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке) и предупреждением их повреждающего действия на мембраны. Отмечено ее

цитопротекторное действие, обусловленное способностью встраиваться в мембраны гепатоцитов, в результате чего уменьшается продукция антигенов HLA I класса на поверхности гепатоцитов, тем самым предотвращая развитие аутоиммунных реакций. УДХК оказывает желчегонное действие вследствие холепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллиарные сплетения) [2, 6, 11].

Первые наблюдения терапевтической эффективности УДХК при вирусных гепатитах принадлежат U. Leuschner и соавт. (1981 г.). Авторы отметили снижение активности печеночных трансаминаз, содержания билирубина, уменьшение частоты рецидивов заболевания. В 1990 г. проведено исследование изменения состава желчных кислот и динамики показателей цитолитического и холестатического синдромов в процессе лечения. У больных, полу-

Адрес для переписки с автором:
Крамарев Сергей Александрович
E-mail: skramarev@ukr.net

© Крамарев С.А., Шпак И.В., Марков А.И., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

чавших УДХК в качестве монотерапии и в комбинации с таурином, достоверное или отчетливое увеличение УДХК в желчи коррелировало с достоверным снижением активности печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови на 25–30 %. Аналогичное исследование проведено А. Attili и соавт. (1994 г.), в ходе которого было установлено положительное влияние монотерапии УДХК на биохимические показатели и гистологическую активность при хронических вирусных гепатитах В и С. Авторы выявили положительное влияние УДХК на общее состояние больных: значительное уменьшение раздражительности, слабости, утомляемости, кожного зуда. В результате лечения УДХК в течение 8 недель отмечено снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и содержания в крови билирубина более чем наполовину (40–60 %) [7].

Безопасность и эффективность применения УДХК были подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, как при острых и хронических вирусных гепатитах у детей и взрослых, так и при другой патологии печени, сопровождающейся развитием синдрома холестаза [1, 5, 9].

С учетом изложенного нами было проведено исследование при острых вирусных гепатитах (ОВГ) у детей, сопровождающихся синдромом холестаза. Целью настоящего исследования было усовершенствование лечения ОВГ у детей, сопровождающихся синдромом холестаза.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в клинике детских инфекционных болезней Национального медицинского университета (г. Киев) на протяжении 2014–2015 гг. Под наблюдением находилось 40 детей с ОВГ в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Диагноз ОВГ А был установлен у 33 детей, гепатита В — у 4 детей, установить этиологию заболевания у 3 детей не удалось. Всех больных наблюдали и обследовали в течение острого периода болезни.

Для расшифровки этиологического диагноза ОВГ применяли стандартные маркеры вирусных гепатитов: анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HCV Ig суммарные. У пациентов, у которых отмечались трудности в расшифровке этиологии ВГ, использовали определение в крови РНК HCV и ДНК HBV с помощью полимеразной цепной реакции.

Функциональное состояние печени изучалось путем исследования активности основных печеночно-клеточных ферментов (аланинаминотрансфераза — АЛТ, аспартатаминотрансфераза — АСТ, щелочная фосфатаза — ЩФ, лактатдегидрогеназа — ЛДГ), ГГТП, тимоловой пробы (ТП), уровня общего билирубина и его фракций.

С помощью рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: дети из 1-й группы (контрольная, n = 27) получали базисную терапию ОВГ, больные из 2-й группы (основная, n = 13) получали базисную терапию ОВГ в сочетании с УДХК. В

нашей работе мы использовали препарат УДХК отечественного производства под коммерческим названием Укрлив®, суспензия. Доза препарата составляла 10 мг/кг/сутки (1 мерная ложка суспензии (5 мл) содержит 250 мг УДХК). Суспензия принималась внутрь вечером перед сном и запивалась небольшим количеством воды. Длительность приема препарата составляла 28 дней. Базисная терапия ОВГ включала: режим, диету, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию (спазмолитические препараты при болях в животе). Рандомизация больных по группам исследования была проведена методом случайных чисел.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных методов медицинской статистики с помощью MS Excel 2007. Определяли средние показатели (t-тест Student), стандартные отклонения ($M \pm m$). Оценку терапии проводили с помощью метода однофакторного дисперсионного анализа. Разницу частот определяли по методу оценки разницы между частотой появления признака в отдельных сериях наблюдения.

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное, пострегистрационное клиническое исследование в параллельных группах.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования диагноз легкой формы ОВГ был установлен у 27,5 % детей (11 детей), среднетяжелой — у 42,5 % (17 детей), тяжелой — у 30 % (12 детей).

Изучение анамнеза показало, что у всех детей заболевание начиналось остро. Клиника характеризовалась снижением аппетита у 100 % детей, болью в животе — у 75 % (30 детей), тошнотой — у 55 % (22 ребенка), болью в правом подреберье — у 37,5 % (15 детей), рвотой — у 30 % (12 детей). При объективном обследовании пациентов желтуха склер была выявлена у 87,5 % детей (35), желтуха кожи — у 77,5 % детей (31), увеличение размеров печени — у 100 % детей, селезенки — у 87,5 % (35 детей) (рис. 1).

При лабораторном биохимическом обследовании пациентов с ОВГ обнаружено повышение активности АЛТ и АСТ у 100 % больных (40 детей), ЛДГ — у 65 % (26), ГГТП — у 52,5 % (21), ЩФ — у 77,5 % (31), ТП — у 22,5 % (9), билирубина общего — у 87,5 % (35 детей) (рис. 2).

Маркеры синдрома холестаза в виде повышения уровня ЩФ и ГГТП были выявлены у 82,5 % детей.

В динамике наблюдения на 7-й день от начала лечения было установлено, что уже в этот период наметилась определенная тенденция в отличиях частоты встречаемости симптомов ОВГ в группах исследования. Так, снижение аппетита в этот период отмечалось у 96,3 % больных (26 детей) контрольной группы и 61,5 % (8 детей) основной группы ($p = 0,013$), боль в животе отмечалась у 18,5 % (5 детей) в 1-й группе и у 23,1 % во 2-й группе (3 ребен-

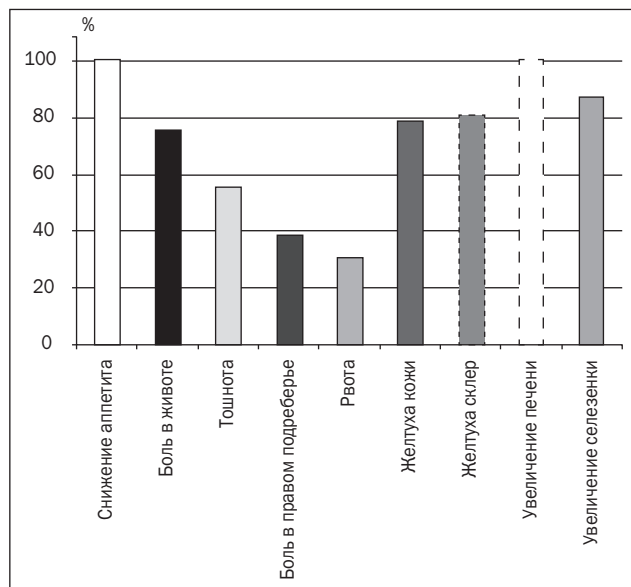


Рисунок 1. Клинические проявления ОВГ у детей

ка), тошнота — у 11,1 % (3 ребенка) в 1-й группе и у 7,7 % (1 ребенок) во 2-й группе, боль в правом подреберье наблюдалась у 40,7 % (11 детей) в 1-й группе и у 23,1 % (3 ребенка) — во 2-й группе, рвота в этот период не отмечалась ни у одного ребенка, желтуха склер наблюдалась у 77,8 % (21 ребенок) пациентов 1-й группы и 69,2 % (9 детей) пациентов 2-й группы; желтуха кожи отмечалась у 37,0 % детей (10) в 1-й группе и у 23,1 % (3 детей) — во 2-й группе ($p > 0,05$). Увеличение размеров печени и селезенки оставалось у всех детей 1-й и 2-й группы наблюдения на 7-й день от начала лечения.

На 28-й день от начала лечения у детей 2-й группы не регистрировали такие симптомы, как снижение аппетита, боль в животе и правом подреберье, рвота, в то время как у пациентов 1-й группы эти симптомы сохранялись у 11,1; 7,4 и 3,7 % соответственно ($p > 0,05$). Желтуха склер в этот период отмечалась у 37,0 % (10 детей) в 1-й группе и у 23,1 % (3 ребенка) во 2-й группе, увеличение размеров печени отмечалось у 92,5 % (25) детей 1-й группы и у 76,9 % (10 детей) 2-й группы, увеличение размеров селезенки — у 33,3 % (9 детей) и у 30,1 % (4 ребенка) соответственно ($p > 0,05$).

Включение в комплексную терапию ОВГ у детей, сопровождающегося холестазом, УДХК способствовало более быстрой нормализации биохимических показателей функционального состояния печени. Так, на 7-й день от начала лечения наметилась положительная тенденция в динамике уровня изучаемых биохимических показателей в исследуемых группах. Показатель активности АЛТ оставался повышенным у 92,5 % (25) детей 1-й группы и у 84,6 % (11) детей 2-й группы, ЩФ — у 77,8 % (21 ребенок) в 1-й группе и у 61,5 % (8 детей) во 2-й группе, ГГТП — у 78,8 % (21 ребенок) в 1-й группе и у 76,9 % (10 детей) во 2-й группе, повышение уровня ЛДГ отмечалось у 85,1 % (23 ребенка) обследованных в 1-й группе и у 84,6 % (11 детей) во 2-й группе,

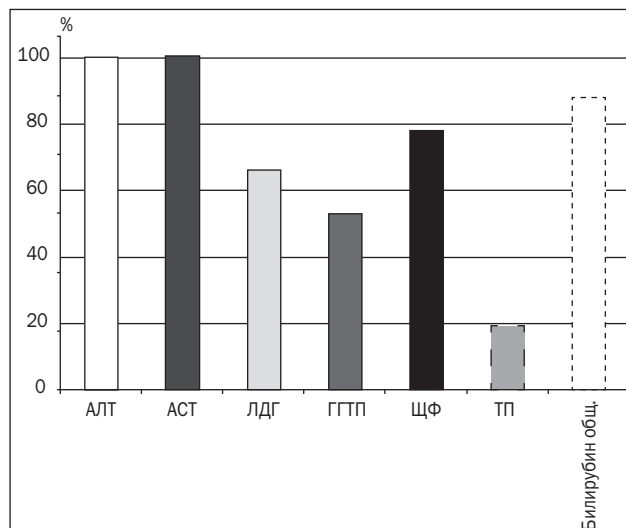


Рисунок 2. Частота выявления биохимических маркеров поражения печени у детей с острыми вирусными гепатитами

повышение уровня ТП регистрировалось у 22,2 % (6 детей) в 1-й группе и у 48,5 % (3 детей) во 2-й группе ($p > 0,05$).

На 28-й день от начала лечения уровень общего билирубина в сыворотке крови нормализовался у всех обследуемых детей 2-й группы, активность АЛТ оставалась повышенной у 30,7 % (4 детей), ЩФ — у 23,0 % (3 детей), ГГТП — у 23,0 % (3 детей), ЛДГ — у 23,0 % (3 детей), тогда как у детей 1-й группы активность АЛТ оставалась повышенной у 51,9 % (14 детей), ЩФ — у 37,3,0 % (10 детей), ГГТП — у 40,7 % (11 детей), ЛДГ — у 40,7 % (11 детей) и общий билирубин сыворотки крови — у 11,1 % (3 детей) ($p < 0,05$).

За время проведения исследования побочных эффектов при применении препарата УДХК (Укрлив, суспензия) зарегистрировано не было.

Выводы

1. У 82,5 % детей с острыми вирусными гепатитами обнаружен синдром холестаза.
2. Включение в комплексную терапию ОВГ у детей, сопровождающегося холестазом, УДХК (Укрлив, суспензия) способствует более быстрому регрессу основных симптомов заболевания.
3. Включение в комплексную терапию ОВГ у детей, сопровождающегося холестазом, УДХК (Укрлив, суспензия) способствует более быстрой нормализации биохимических показателей функционального состояния печени, в первую очередь таких как АЛТ, ЩФ, ГГТП.

Список литературы

1. Выставкина Г.В., Писарев А.Г., Учайкин В.Ф., Чаплыгина Г.В. Лечение Урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // *Детские инфекции*. — 2002. — № 1. — С. 40-42.
2. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н. Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии //

Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. — 2007. — № 2. — С. 28-34.

3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Медицина, 2003. — 1027 с.

4. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. и др. Урсодезоксихолевая кислота как фоновая терапия заболеваний гепатобилиарной системы у детей и подростков // Российский гастроэнтерологический журнал. — 2001. — № 1. — С. 86-91.

5. Рейзис А.Р. Терапия и профилактика хронических гепатитов В и С у детей и подростков // Современные проблемы практической педиатрии. — М., 2003. — С. 6-8.

6. Синдром холестаза у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — № 3. — С. 39-43.

7. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных гепатитах // www.consilium-medicum.com/article/7285.

8. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутривеночный холестаз: от патогенеза к лечению // Практикующий врач. — 1998. — № 2. — С. 20-23.

9. Chen W., Liu Y., Glund C. Bile acids for viral hepatitis, 2003 // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — P. 2.

10. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatol. — 2001. — V. 35. — P. 134-146.

11. Lobo-Yeo A., Senaldi G., Portmann B. et al. Class I and class II major histo-compatibility complex antigen expression on hepatocytes: a study in children with liver disease // Hepatology. — 1990. — V. 12. — P. 224-227.

Получено 08.01.15 ■

Крамарьов С.О., Шпак І.В., Марков А.І.
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗУ

Мета дослідження: удосконалення лікування гострих вірусних гепатитів (ГВГ) у дітей, що супроводжуються синдромом холестазу.

Матеріал і методи. Під наглядом перебувало 40 дітей із ГВГ віком від 4 місяців до 18 років. За допомогою рандомізації пацієнти були розподілені на 2 групи: діти 1-ї групи (контрольна, n = 27) отримували базисну терапію ГВГ, діти 2-ї групи (основна, n = 13) отримували базисну терапію ГВГ у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою (УДХК). У дослідженні використовували препарат УДХК вітчизняного виробництва під комерційною назвою Укрлів[®], суспензія.

Результати дослідження. У 82,5 % дітей з ГВГ виявлений синдром холестазу. Включення в комплексну терапію захворювання, що супроводжується холестазом, УДХК сприяє більш швидкому регресу основних симптомів ГВГ і нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки (АЛТ, ЛФ, ГГТП).

Kramariov S.O., Shpak I.V., Markov A.I.
National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv, Ukraine

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN TREATMENT OF ACUTE VIRAL HEPATITIS ACCOMPANIED BY CHOLESTASIS SYNDROME IN CHILDREN

Summary. Purpose of the study. Improving the treatment of acute viral hepatitis in children accompanied by cholestasis.

Material and methods. We observed 40 children with acute viral hepatitis type A and B aged from 4 months old to 18 years old. The patients were randomized into 2 groups: the first group of children (a control one, n = 27) received basic therapy of acute viral hepatitis, the children of the second group (a main one, n = 13) received basic therapy of acute viral hepatitis in combination with the ursodeoxycholic acid. There was used the drug of ursodeoxycholic acid of domestic production under the trade name Ukliv[®] suspension.

Results of the study. 82.5 % of children with acute viral hepatitis were found to have cholestasis syndrome. The treatment of diseases accompanied by cholestasis with ursodeoxycholic acid promotes to more rapid regression of the main symptoms of acute viral hepatitis and normalization of biochemical parameters of liver functioning (ALT, alkaline phosphatase, GGT).