



УДК 616.36-053.2-085.244-085.27

БАБАДЖАНИЯН Е.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

**Резюме.** Рассмотрены механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты на организм человека, результаты клинических исследований и наблюдений по использованию препарата урсодезоксихолевой кислоты для лечения детей с органическими заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, дети, органические заболевания печени.

Главнейшие и существенные задачи практической медицины — предупреждение болезни, лечение болезни развившейся и, наконец, облегчение страданий больного человека.

**С.П. Боткин**

В связи с неуклонным ростом у детей частоты хронических заболеваний печени, характеризующихся прогрессирующим течением и неблагоприятным медико-социальным прогнозом, велика актуальность вопросов оптимизации базисной фармакотерапии данных заболеваний. В основе терапии хронических заболеваний печени у детей лежит нозологический принцип, то есть выделение отдельных нозологических форм болезней на основе общности этиологии, патогенеза, клинических проявлений и исходов и, соответственно, устранение или коррекция этиологических факторов, вызвавших заболевание. Однако в клинической практике мы часто сталкиваемся с ситуациями, когда проведение этиотропного лечения невозможно, но необходимо уменьшить активность воспалительного и холестатического процессов, замедлить процесс фиброгенеза. Традиционно для этой цели используются гепатопротекторы, оказывающие влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени и характеризующиеся независимо от этиологии заболевания клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом, гепатоцеллюлярным (интралобулярным) холестазом, развитием и прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности и фиброза печени.

Среди множества гепатопротекторов выделяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — физиоло-

гическая субстанция, составляющая примерно 1 % человеческой желчи. Применение УДХК для лечения заболеваний печени и билиарного тракта имеет древнюю историю. Более 2000 лет назад врачи Древнего Китая назначали «печеночным» больным сухую медвежью желчь, содержащую в высокой концентрации УДХК; в 1954 году был описан метод синтеза УДХК, а в 1975 году — действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестеринных камней). С этого времени препарат стали применять для лечения желчнокаменной болезни, в процессе лечения было отмечено улучшение печеночных биохимических показателей, что и явилось основанием для расширения терапевтических возможностей УДХК и ее назначения при других заболеваниях печени.

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой нетоксичную третичную желчную кислоту (ЖК), образующуюся в кишечнике и печени; в норме содержится в желчи человека в небольших количествах — не более 5 % от общего пула желчных кислот. Она является более полярной и гидрофильной по сравнению с другими ЖК, что обуславливает практически полное отсутствие ее токсичности.

На сегодняшний день хорошо известны и апробированы многочисленные специфические эффекты УДХК: антихолестатический, холеретический, цито-/гепатопротективный, антиапоптотический,

**Адрес для переписки с автором:**

Бабаджаниян Е.Н.

E-mail: lena.linei@mail.ru

© Бабаджаниян Е.Н., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

иммуномодулюючий, гіпохолестеринемический, литолітичний, антифібротический, антиоксидантний, антинеопластический. Прием УДХК обуславлює підвищення бактеріцидності желчі і кишкового содержимого, угнетение бактеріального росту в кишечнику, купирование бродильної і гнилої диспепсії, оказує метаболічний ефект, способствує зниженню сывороточно-го уровня глюкозы, инсуліна і індекса НОМА, регулює метаболізм ліпідів, гомеостаз желчних кислот, а также пролиферацию і дифференциацию холангіоцитів. Таким образом, УДХК выполняет важные функции і за рамками кишечно-печеночной оси і дейстует как системный метаболіческий інтегратор.

Круг патологіческих состояний печени очень велик, і большинство этих изменений могут сопровождаться нарушением любой из перечисленных функций печени или многих с тем или иным преобладанием. Именно УДХК является оптимальным препаратом для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени і желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. С учетом физиологической роли УДХК ее введение извне является предпочтительным терапевтическим решением уже с первых дней заболевания, возможно, і на этапе диагностического поиска.

Важно учитывать, что при заболеваниях печени за счет выраженного нарушения ее функций может значительно нарушаться метаболізм фармакологических препаратов с последующими неконтролируемыми побочными эффектами. В связи с этим у таких больных возможно применение лишь абсолютно показанных і достоверно безопасных лекарственных средств.

Наибольший положительный опыт применения УДХК накоплен нами при использовании препарата Урсофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Фрайбург (с 1987 года). В настоящее время около 75 % детей с заболеваниями печени получают Урсофальк в рекомендованных дозировках, при этом около 10 % —

более 10 лет. С 1987 г. нами не было зарегистрировано ни одного случая непереносимости Урсофалька, потребовавшего его отмены.

Распределение детей, получавших терапию Урсофальком, представлено в табл. 1.

Следует отметить, что наблюдаемые нами дети с хроническими вирусными гепатитами В и С (31 ребенок) не получали специфической противовирусной терапии по различным причинам: наличие противопоказаний, ранний возраст (до 3 лет), большое количество побочных эффектов противовирусной терапии, отказ родителей, отсутствие разрешения для назначения пегилированных интерферонов детям с массой тела менее 35 кг и др. Терапия таких детей включала диету, охранительный режим и, с учетом многофакторности заболевания, Урсофальк в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки курсами по три месяца один-два раза в год в течение всего срока наблюдения.

Дети с хроническими лекарственно-токсическими гепатитами получали терапию Урсофальком дважды в год курсами по три месяца в дозе 10–15 мг/кг массы тела длительно — соответственно длительно назначаемых гепатотоксичных препаратов.

Три девочки с аутоиммунным гепатитом получали иммуносупрессивную терапию преднизолоном: на этом фоне одна девочка получает Урсофальк в течение 13 месяцев в дозе 15 мг/кг массы тела, вторая девочка — курсами дважды в год по три месяца длительно на фоне поддерживающей дозы преднизолона в дозе 15 мг/кг массы тела, третья — продолжила курсы Урсофалька дважды в год длительно три месяца в состоянии стойкой ремиссии после отмены преднизолона в течение 2 лет в дозе 10 мг/кг массы тела.

Дети с дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина і ребенок с синдромом Алажиля в составе комплексной терапии получали длительно курсами по три месяца Урсофальк в дозе 10–15 мг/кг массы тела.

Все наблюдаемые нами дети с врожденными синдромами внутрпеченочного холестаза (болезнь

**Таблица 1. Распределение детей, получавших терапию Урсофальком**

Диагноз	Количество детей
Хронический вирусный гепатит В	17
Хронический вирусный гепатит С	14
Хронические лекарственные гепатиты	27
Аутоиммунный гепатит	3
Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина	2
Синдром Алажиля	1
Прогрессирующий семейный внутрпеченочный холестаз I типа (болезнь Байлера)	2
Недифференцируемый прогрессирующий семейный внутрпеченочный холестаз	3
Несиндромальная форма гипоплазии желчных протоков	1
Синдром Саммерскилла	2
Криптогенный гепатит	28
Неспецифический язвенный колит	3
Первичный склерозирующий холангит	1

Байлера, недифференцируемый прогрессирующий семейный внутривисочечный холестаза, несиндромальная форма гипоплазии желчных протоков) родились доношенными с антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме. Желтуха появилась на 2-е — 3-и — 5-е сутки жизни. Примерно у двух третей больных отмечалось наличие «светлого промежутка» — уменьшение интенсивности желтухи к концу 1–2-й недели жизни с последующим постепенным ее нарастанием и появлением зеленоватого оттенка желтухи к концу 1-го месяца; характерным являлся непостоянный характер ахолии стула и отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим увеличением размеров печени и изменением ее консистенции от эластичной до плотной в течение первых 2 месяцев жизни. К возрасту 1–3 месяцев жизни развивался геморрагический синдром (кровотечение со слизистых пищеварительной системы, из пупочной ранки, внутричерепное кровоизлияние), обусловленный дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертываемости крови в результате нарушения процессов всасывания витамина К в кишечнике. К возрасту 1–2–4 месяцев жизни у всех наблюдаемых детей был сформирован дефицит веса, степень выраженности которого зависела от вида вскармливания ребенка.

Наиболее ранний лабораторный признак болезни — повышение билирубина за счет прямой фракции в сыворотке крови, составляющей более 20 % от уровня общего билирубина, характерно повышение других биохимических маркеров холестаза ( $\beta$ -липопротеиды, холестерин, щелочная фосфатаза, желчные кислоты и др.), степень выраженности которых в динамике нарастает от минимального повышения в течение первых 2–3 недель жизни до значительного повышения к 2–3 месяцам. Ферменты цитолиза (аланин- и аспаратаминотрансфераза — АЛТ, АСТ) повышались умеренно и, как правило, отсроченно. В большинстве случаев в течение первых 2–3 недель после рождения эти показатели оставались в пределах нормы и затем постепенно повышались. Показатели, отражающие белково-синтетическую функцию печени (альбумин, фибриноген, протромбиновый индекс и др.), на ранних сроках болезни не изменялись.

Из двух детей из одной семьи с прогрессирующим семейным внутривисочечным холестазом I типа (болезнью Byler), находящихся под нашим наблюдением, у одного мальчика с выраженным кожным зудом, ксантомами к 6 месяцам жизни появились признаки портальной гипертензии, спленомегалия, что свидетельствовало о формировании билиарного цирроза печени, проявления которого в дальнейшем прогрессивно росли и от которых в возрасте 1,5 года ребенок погиб.

Второй ребенок — девочка 10 месяцев на данный момент находится на поддерживающей терапии секвестрантами желчных кислот и Урсофальком в дозе 25 мг/кг массы тела и готовится к проведению трансплантации печени.

Три ребенка с недифференцируемым прогрессирующим семейным внутривисочечным холестазом (находятся на этапе диагностического поиска) и ребенок с несиндромальной формой гипоплазии желчных протоков получают поддерживающую терапию Урсофальком в дозе 20–25 мг/кг массы тела постоянно.

У двух девочек из одной семьи заболевание началось с первых недель жизни интенсивной желтухой с высоким уровнем прямого билирубина и признаками дефицита жирорастворимых витаминов (кровотечениями вследствие дефицита витамина К), в процессе наблюдения отмечалось волнообразное течение желтухи, наличие «светлых промежутков», с каждым разом все более длительных, с последующим постепенным нарастанием желтухи, с величинами билирубина каждый раз более низкими, чем предыдущие. Особенности клинической картины заболевания и результаты дообследования позволили диагностировать у девочек доброкачественный семейный внутривисочечный холестаза, обусловленный гипоплазией лимфатических сосудов печени, — синдром Саммерскилла.

Все дети с криптогенным гепатитом получали Урсофальк от 3 до 6 месяцев под контролем биохимических проб печени длительностью от 1 года до 11 лет.

У двух мальчиков с неспецифическим язвенным колитом, подтвержденным результатами гистологического исследования, в клинической картине заболевания (с первых дней наблюдения) преобладали внекишечные поражения — имели место выраженные синдромы цитолиза и холестаза. Оба ребенка первоначально получили курс Урсофалька в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев, а затем на протяжении ряда лет — в поддерживающей дозе 10 мг/кг по три месяца дважды в год. При попытке не проводить поддерживающую терапию отмечалось повышение уровня трансаминаз в 2–3 раза. У одного мальчика с неспецифическим язвенным колитом через два года от начала заболевания появился синдром цитолиза, что потребовало назначения Урсофалька в дозе 12 мг/кг массы тела на три месяца.

По показаниям детям с синдромом холестаза назначалась сопутствующая терапия, проводилась коррекция митохондриальных нарушений витаминами В<sub>6</sub> и Е, коррекция и профилактика остеопороза препаратами кальция и витамином D<sub>3</sub>, коррекция дефицита жирорастворимых витаминов А, Е, К.

Очень интересное наблюдение — единственный в нашей многолетней практике случай редко встречающегося у детей заболевания — первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Этиологию данного заболевания до сих пор установить не удалось. Определенное значение в развитии ПСХ могут иметь токсичные (гидрофобные и липофильные) желчные кислоты — литохолевая и дезоксихолевая, поступающие в печень по воротной вене из кишечника и способные вызывать деструкцию протоково-

го эпителия желчных путей с накоплением свободных радикалов кислорода — продуктов перекисного окисления липидов, которые запускают процесс активации каспаз и нарастание процесса апоптоза клеток эпителия желчных протоков. Большинство авторов, изучающих ПСХ, рассматривают его как аутоиммунное заболевание.

Под нашим наблюдением находится мальчик с первичным склерозирующим холангитом. На сегодняшний день мальчику исполнилось 15 лет, болен с 13 лет, заболевание дебютировало с субфебрилитета, зуда кожи, нарастающей общей слабости. Мальчик был госпитализирован в стационар, где при обследовании на фоне гепатолиенального синдрома были выявлены анемия, диспротеинемия, синдром цитолиза, диффузные изменения ткани печени при ультразвуковом исследовании. Наследственный анамнез отягощен — у отца бронхиальная астма; аллергологический анамнез не отягощен, указаний на оперативные вмешательства, гемотрансфузии, донорство крови и наличие сопутствующих заболеваний в прошлом нет. В ходе обследования у ребенка были исключены: болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, болезни накопления, наследственные нарушения обмена аминокислот, аутоиммунный гепатит. По результатам компьютерной томографии с внутривенным контрастированием выявлены гепатоспленомегалия и очаговые изменения печени неуточненного генеза (неопластический, воспалительный процесс?); при гистологическом исследовании биоптатов печени имеет место морфологическая картина, характерная для хронического склерозирующего холангита, — описан *vanishing bile duct syndrome* с перипортальным фиброзом и начальными морфологическими признаками цирротических изменений. Проведенные исследования позволили диагностировать первичный склерозирующий холангит и начать лечение метипредом 16 мг в сутки и Урсофальком 250 мг в сутки, что позволило добиться биохимической ремиссии. Через восемь месяцев от начала лечения на фоне снижения дозы глюкокортикоидного препарата у мальчика появился жидкий стул до пяти раз в сутки с примесью крови, при эндоскопическом обследовании были выявлены эрозии слизистой оболочки сигмовидной кишки, после назначения Салофалька и коррекции дозы глюкокортикостероидного препарата (возвращение к первичной дозе) состояние мальчика улучшилось. Через десять месяцев от начала заболевания имело место повышение уровня трансаминаз, что продиктовало необходимость увеличения дозы Урсофалька до 25 мг/кг массы тела. В данном случае назначение УДХК имело целью не только патогенетическое воздействие на патологический процесс в печени, но и, с учетом данных о влиянии УДХК на снижение риска развития колоректальной дисплазии у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом, предназначалось для решения вопроса канцерпревенции. Через месяц от начала терапии

высокой дозой УДХК у мальчика уменьшился процесс цитолиза в печени — снизился уровень АЛТ и АСТ. Проведено контрольное ректороманоскопическое исследование — умеренно выраженные явления катарального проктосигмоидита, при гистологическом исследовании биоптата — проявления хронического колита с лимфофолликулярной гиперплазией и частично атрофическими изменениями, что позволило выставить мальчику сопутствующий диагноз — «хронический неспецифический неязвенный колит (атрофический), период неполной клинической ремиссии». На сегодняшний день при массе тела 63 кг мальчик продолжает получать метипред 16 мг в сутки и Урсофальк 600 мг в сутки, находится в состоянии биохимической ремиссии. Вместе с тем, по данным литературы, лечение больных ПСХ препаратами УДХК не влияет на прогрессирование фиброза и воспалительный процесс в печени, которые обуславливают деструкцию желчных протоков с появлением стеноза и прогрессирующую обструкцию протоковой системы, а также не оказывает влияния на продолжительность жизни больных.

Динамическое наблюдение за детьми, получающими УДХК, позволило отметить практически у всех клиническое и биохимическое улучшение. Эффект лечения больных препаратом УДХК подтверждается следующими данными.

— Уменьшается внутри- и внепеченочный холестаза, о чем свидетельствует снижение уровня ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы).

— Нормализуется уровень желчных кислот крови.

— Уменьшается процесс цитолиза в печени, что подтверждается снижением уровня ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ).

— Уменьшается выраженность желтухи за счет снижения уровня общего и конъюгированного билирубина.

— Снижается уровень холестерина в желчи, способствуя растворению холестериновых желчных камней и предупреждая их образование.

— Уменьшается интенсивность кожного зуда.

— Снижается гипериммуноглобулинемия, в том числе уровень IgM.

— Длительный прием УДХК улучшает гистологическую картину печени (по результатам фибротеста) и, как полагают, замедляет прогрессирование портальной гипертензии.

Для своевременного определения стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки некрвоспалительного процесса в печеночной ткани ряду детей был проведен фибротест. Тест отображает стадии фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некрвоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по международной общепринятой системе METAVIR, позволяет осуществлять универсальную интерпретацию результатов исследования. У всех обследованных детей было определено досто-

верное уменьшение некровоспалительного процесса и, что представляется нам важным, уменьшение прогрессирования фиброза — снижение стадии фиброза. Например, снижение с F3 до F1 у мальчика с криптогенным гепатитом, получавшего Урсофальк в дозе 15 мг/кг массы тела дважды в год по три месяца в течение 2 лет; снижение с F2 до F0 у мальчика с хроническим вирусным гепатитом С с умеренной степенью активности и высокой вирусной нагрузкой, получавшего Урсофальк в дозе 15 мг/кг массы тела дважды в год по три месяца в течение 4 лет.

Таким образом, проведенные исследования показали положительное влияние Урсофалька на состояние детей с заболеваниями печени; для предупреждения развития необратимых изменений в печени лечение больных необходимо и возможно начинать как можно раньше.

## Список литературы

1. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014 Dec 15. — 12. — CD000222. — Doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
2. Ghany et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* — 2011 Oct. — № 54(4). — P. 1433–44. — Doi: 10.1002/hep.24641.
3. Nunnari G., Pinzone M.R., Sacopardo B. Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT: the result of a 17-year follow-up // *J. Viral. Hepat.* — 2013, Apr. — № 20(4). — e131-7. — Doi: 10.1111/jvh.12029.
4. Okada K., Shoda J., Taguchi K. Ursodeoxycholic acid stimulates Nr1h2 mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidant stress systems in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — August 7, 2008. — Doi: 10.1152/ajpgi.90321.2008.
5. Pinheiro N.C. et al. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis // *BMJ Case Rep.* — 2013 Nov. — № 14. — Pii: bcr2013200634. doi: 10.1136/bcr-2013-200634.
6. Silverio A.O. et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? // *Arq. Gastroenterol.* — 2013 Jul — Sep. — Vol. 50(3). — P. 175-179. — Doi: 10.1590/S0004-28032013000200031.
7. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A. et al. UDCA in the treatment of diseases of the gallbladder: unfinished the story // *World J. Gastroenterol.* — 2013 Aug 21. — № 19(31). — Doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.
8. Uto H., Mawatari S., Kumagai K. et al. Clinical features of hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels // *Hepat. Mon.* — 2012, Feb. — № 12(2). — P. 77-84. — Doi: 10.5812/hepatmon.829.
9. Wunsch E., Trottier J., Milkiewicz M., Raszeja-Wyszomirska J. et al. The consequences of the abolition of UDCA in patients with primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* — 2014 Feb 12. — Doi: 10.1002/hep.27074.
10. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыводительной системы: Пер. с нем. — М., 2009.
11. Дитяча гастроентерологія. Підручник / Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю., Бабаджанян О.М., Волошина Л.Г. та ін. — Харків-в, 2013. — 520 с.
12. Эль-Райфе Н., Готтланд Ф. Роль урсодезоксихолевой кислоты в лечении холестаза у детей // *Consilium medicum Ukraina.* — 2008. — № 10.
13. Циммерман С. Первичный склерозирующий холангит: современные представления // *Клиническая медицина.* — 2014. — № 1. — С. 5–10.

Получено 09.01.15 ■

Бабаджанян О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти

### ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ДІТЕЙ З ОРГАНІЧНИМИ ЗАХВОРУВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

**Резюме.** Розглянуті механізми дії урсодезоксихолевої кислоти на організм людини, результати клінічних досліджень і спостережень щодо використання препарату урсодезоксихолевої кислоти для лікування дітей з органічними захворюваннями печінки.

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, діти, органічні захворювання печінки.

Babadzhanian Ye.N.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### EXPERIENCE OF USING URSODEOXYCHOLIC ACID IN CHILDREN WITH ORGANIC DISEASES OF THE LIVER

**Summary.** The mechanisms of ursodeoxycholic acid effects on the human body, the findings of clinical studies and observations on the use of ursodeoxycholic acid preparation for the treatment of children with organic diseases of the liver were considered.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, children, organic diseases of the liver.