

Досвід використання урсодеоксихолієвої кислоти в терапії біліарного сладжу в дітей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(Suppl 1):S41-S49. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131177

Резюме. Актуальність. У статті наведені причини виникнення, діагностичні критерії й особливості патогенетичної терапії біліарного сладжу (БС). Описано результати дослідження ефективності препарату Укрлів (урсодеоксихолієва кислота) в корекції синдрому сладжу в дітей. **Мета:** вивчення клінічної ефективності, переносимості й безпеки препарату Укрлів у патогенетичній терапії біліарного сладжу в дітей. **Матеріали та методи.** У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 60 пацієнтів із БС (42 дівчинки, 18 хлопчиків) віком від 4 місяців до 8 років. Діагностику БС у кожної дитини здійснено при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини. Після цього методом випадкової вибірки з пацієнтів було сформовано дві групи по 30 осіб: основну, у якій застосовували Укрлів у дозі 10 мг/кг маси тіла один раз на добу ввечері протягом місяця на фоні базової терапії, і групу порівняння, у якій діти отримували лише базову терапію. До лікування й після нього оцінювали клінічні прояви захворювання, дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, результати біохімічного дослідження функцій печінки. **Результати.** В основній групі на фоні прийому препарату Укрлів у всіх дітей зафіксоване розчинення або зменшення БС, на той час як тільки у 8 із 30 дітей групи порівняння було зафіксовано спонтанне зникнення БС. У групі порівняння результати біохімічного дослідження функцій печінки мало відрізнялись від вихідних і вірогідно відрізнялися від показників основної групи, у якій мала місце нормалізація біохімічних функцій печінки. **Висновки.** Прийом препарату Укрлів сприяв швидкому розчиненню БС за даними ультразвукового дослідження. На фоні прийому препарату відбулась швидка нормалізація функцій печінки. Укрлів не спричинив побічних ефектів, які б потребували відміни препарату, добре переносився хворими дітьми. Включення в комплексну терапію дітей з БС препарату Укрлів (урсодеоксихолієва кислота) є патогенетично виправданим.

Ключові слова: біліарний сладж; урсодеоксихолієва кислота; Укрлів

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — одне з найпоширеніших захворювань органів травлення, що має тенденцію до зростання й розширення вікового діапазону в бік омолодження [1–3].

Добре відомо, що ЖКХ розглядається як довготривалий багатоступеневий процес, при якому стадії каменеутворення передують зміни метаболізму, фізико-хімічні зміни в складі жовчі й зниження скоротливої здатності жовчного міхура, що призводить до збільшення літогенності жовчі. Збільшення літогенності жовчі в дітей найчастіше проявляється

порушенням співвідношення холестерину, жовчних кислот і фосфоліпідів. При перевищенні рівня холестерину жовч не підтримується в солюбілізованому стані і, отже, здатна до збереження у вигляді кристалів моногідрату холестерину, створюючи основу для утворення біліарного сладжу (БС), що становить ІА стадію жовчнокам'яної хвороби [3–5].

Терміном «біліарний сладж» позначається будь-яка неоднорідність жовчі, що виявляється при ультразвуковому обстеженні. З латинської *biliaris* перекладається як «жовчний», *sludge* (англ.) — «осад». У пусковому механізмі формування БС у дітей

ключовими чинниками є збільшення синтезу холестерину або зменшення синтезу жовчних кислот, що веде до перенасичення жовчі холестерином. Перенасичення жовчі холестерином — результат порушення складних біохімічних процесів, головним з яких є посилення активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що призводить до збільшення синтезу холестерину, або зниження активності холестерин-7 α -гідроксилази, що супроводжується зменшенням синтезу жовчних кислот. Ці два чинники є ключовими в пусковому механізмі формування холестеринових каменів. При збереженій скоротливій активності жовчного міхура агломеровані частки евакуюються в дванадцятипалу кишку.

Дисфункціональні порушення жовчного міхура (ЖМ) та сфінктера Одді (СО), здебільшого гіпотонія жовчного міхура та/або гіпертонус сфінктера Одді, сприяють формуванню й прогресуванню БС. Цьому ж сприяє дисфункція СО і жовчного міхура, в основі яких лежать запальні процеси в шлунку й дванадцятипалій кишці, що супроводжуються дуоденостазом [5–8].

Також важливу роль у розвитку БС відіграє порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, які синтезуються гепатоцитами печінки, виводяться в складі жовчі в ДПК, використовуються в метаболізмі жирів, реабсорбуються в кишечнику, транспортуються кровотоком в печінку і повторно використовуються в секретії жовчі [6, 8, 9]. Порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот також відбувається при порушенні градієнта тиску, що провокується дуоденостазом на фоні захворювань дванадцятипалої кишки, підшлункової залози й зміни складу мікрофлори кишечника, що виражається в збільшенні активності анаеробних популяцій мікроорганізмів, які беруть участь в 7 α -дегідроксилюванні жовчних кислот.

Голодування, дотримання низькокалорійних дієт, парентеральне харчування сприяють зниженню моторики жовчного міхура, стазу жовчі, підвищенню тонуусу СО, що також провокує розвиток БС [5, 6, 9].

Основним методом діагностики БС є ультразвукове дослідження (УЗД) жовчного міхура, у тому числі з визначенням скоротливої функції ЖМ і СО.

Виділяють 3 основних типи БС, що мають найбільш характерну ехографічну картину [5, 6, 10]:

— 1-й тип — мікролітіаз: суспензія гіперехогенних частинок у вигляді точкових, одиничних або множинних рухливих утворень, що не дають акустичної тіні й виявляються після зміни положення тіла;

— 2-й тип — замазкоподібна жовч із наявністю згустків різної щільності, що зміщуються й не дають акустичної тіні;

— 3-й тип — поєднання замазкоподібної жовчі з мікролітами.

Ці типи визначають давність і динаміку утворення осаду, можуть змінювати один одного при про-

гресуванні захворювання. Однак на даному етапі, коли великих каменів ще не утворюється, процес є оборотним [5, 6, 10].

Виділення й лікування БС має важливе значення не тільки для коректного формування та діагностування, вибору найбільш раціональної терапевтичної тактики, це також відкриває широкі перспективи для первинної й вторинної профілактики холелітіазу [5, 10, 11].

До числа факторів, що позитивно впливають на динаміку утворення осаду в дитини, входить пролонгована фізіологічна жовтяниця, під час якої в складі жовчі підвищується рівень вільного білірубіну. Це порушення, а також штучне вигодовування й несвоєчасне введення прикорму вважаються першопричинами появи суспензії в дітей раннього віку [12].

У дітей сладж може проявитися на фоні стресу, порушень роботи травного тракту, недостатнього надходження мікроелементів і жовчогінних продуктів натурального походження, ожиріння, низькокалорійної дієти, порушення моторної діяльності жовчного міхура, хронічного запалення стінок жовчного міхура, звуження вивідного протока жовчного міхура, парентерального й зондового харчування, порушень функціонування органів травлення, ендокринних захворювань, прийому деяких лікарських препаратів, що призводять до перенасичення жовчі кальцієм або холестерином, у результаті чого спостерігається зниження моторики жовчного міхура й поява осаду.

При цирозах печінки, вірусних гепатитах, пігментних гепатозах також можливе утворення БС у зв'язку з тим, що порушення функції гепатоцитів проявляється порушенням процесів жовчоутворення [12–17].

Якщо початкові форми сладжу при адекватній терапії можуть бути повністю еліміновані, то запущена форма й прогресування патології неодмінно призведуть до утворення каменів і появи відповідної симптоматики. У деяких випадках, при виключенні сприяючих факторів, сладж може бути зведений до мінімуму або зникнути зовсім. Отже, пацієнти з БС становлять різнорідну групу — як із сприятливим прогнозом (спонтанні зникнення), так і з несприятливим (утворення жовчних каменів) [18].

Клінічні прояви БС досить різноманітні. У деяких випадках діагноз БС є випадковою знахідкою при УЗД. Але в більшості випадків діти скаржаться на нудоту після їжі, відрижку зі смаком гіркоти, нюючий біль у верхній частині живота та/або правому підребер'ї, що виникає через 40–60 хвилин після прийому їжі. При пальпації може бути виявлений помірний біль у проекції жовчного міхура [18, 19].

Причинами болю при БС можуть бути як вплив механічних структур, складових самого сладжу, так і дисфункції сфінктерного апарату жовчних шляхів, що в цій ситуації є вторинними [20].

При гіперкінетичній формі дисфункції жовчного міхура періодично в правому підребер'ї з'являється

колькоподібний біль з іррадіацією в спину, під праву лопатку, у праве плече, рідше в епігастральну ділянку й ділянку серця, що посилюється при глибокому вдиху. Біль, як правило, є короткостроковим і зазвичай виникає відразу після помилок у раціоні харчування, приймання холодних напоїв, фізичних навантажень, стресових ситуацій. У деяких випадках причина болю не може бути встановлена. Серед загальних симптомів зустрічаються дратівливість, втомлюваність, пітливість, головний біль, порушення сну, тахікардія й інші прояви неврологічного характеру [18–21].

При гіпокінетичній і гіпотонічній дисфункції жовчного міхура з'являється тупий біль у правому підбер'ї, відчуття здавлювання, розпирання, що посилюються при нахилах тіла. Часто мають місце диспептичні розлади у вигляді нудоти, гіркоти в роті, а також здуття живота, запор [18–21].

Тривала персистенція БС і постійний пасаж його у дванадцятипалу кишку визначають поліморфізм клінічної картини, сприяють формуванню різноманітних ускладнень, таких як гострий холецистит, «відключений» жовчний міхур, гнійний холангіт, стриктури термінального відділу загальної жовчної протоки, стенозуючий папіліт, гострий панкреатит [18–21].

Проблема терапії БС є надзвичайно актуальною через багатофакторність етіології. Незалежно від етіологічного чинника патогенетичним підходом до медичної корекції БС є зниження синтезу холестерину в гепатоциті; збільшення видалення холестерину з жовчі; відновлення скорочувальної функції жовчного міхура [5, 10, 20, 22].

Усім цим вимогам відповідає урсодеоксихолієва кислота (УДХК), вона є багатофункціональною — вирівнює рівновагу «холестерин — жовчні кислоти»; здатна гальмувати всмоктування холестерину в кишечнику, утворювати рідкі кристали з холестерином, завдяки чому гальмується процес розвитку сладжу. Зокрема, УДХК, впливаючи на КоА-редуктазу, зменшує утворення холестерину в гепатоциті. Усе це приводить до зниження літогенності жовчі.

Поряд з літолітичною дією УДХК має й численні специфічні ефекти: антихолестатичний, холеретичний, цито-/гепатопротективний, антиапоптічний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, антифібротичний, антиоксидантний, антинеопластичний [22–24].

Прийом УДХК зумовлює підвищення бактеріцидності жовчі й кишкового вмісту, зменшення бродильної й гнильної диспепсії, забезпечує метаболічний ефект, сприяючи зниженню сироваткового рівня глюкози, інсуліну й індексу НОМА, регулює метаболізм ліпідів, гомеостаз жовчних кислот, а також проліферацію й диференціацію холангіоцитів [22–29].

Отже, призначення УДХК є патогенетично обґрунтованим методом не тільки в лікуванні БС, вона також може використовуватися з метою запобігання розвитку жовчнокам'яної хвороби.

В Україні зареєстровано лікарський препарат Укрлів у вигляді суспензії для перорального прийому. Суспензія Укрлів належить до групи препаратів жовчних кислот, основна діюча речовина яких — урсодеоксихолієва кислота.

Згідно з інструкцією й опублікованими результатами проведених досліджень, суспензія Укрлів чинить мембраностабілізуючу й гепатопротекторну дію, має імуномодулюючу активність, знижує концентрацію токсичних для гепатоцитів жовчних кислот, індукує жовчоутворення (холерез) із високим вмістом бікарбонатів, що сприяє збільшенню пасажу жовчі, зменшує літогенність жовчі.

Показання до призначення препарату Укрлів у вигляді суспензії: розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше від 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому одного чи декількох жовчних каменів. Застосовується дітям з народження.

Метою роботи було вивчення клінічної ефективності, переносимості й безпеки при лікуванні препаратом Укрлів у формі суспензії в дітей у патогенетичній терапії біліарного сладжу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось співробітниками кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, що розташована на базі КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня № 19».

У дослідження були включені 60 пацієнтів, необхідною умовою була наявність БС за даними УЗД. В обстежених дітей були вивчені особливості клінічного перебігу БС залежно від чинників їх розвитку, біохімічні показники функціонування печінки.

Критеріями для включення пацієнтів у дослідження були такі: вік від 1 місяця до 8 років; встановлений діагноз із наявністю БС.

Критеріями для виключення були визначені: наявність гострих захворювань у процесі дослідження, які можуть мати значний вплив на результати; участь у будь-яких інших клінічних дослідженнях.

Отримані результати ретельно проаналізовані й інтерпретовані в їх взаємозв'язку з даними літератури, сучасного стану проблеми, з урахуванням теоретичної та практичної значущості. Для обробки результатів дослідження були використані клініко-статистичні й клініко-інформаційні методи. Середню помилку альтернативних показників визначали за допомогою таблиць В.С. Генеса щодо вірогідних відмінностей між групами спостережень за якісними ознаками.

Під наглядом перебували діти віком від 4 місяців до 8 років, з яких 42 дівчинки й 18 хлопчиків. Кожному хворому були проведені лабораторні дослідження для виявлення вірусних гепатитів, автоімунного гепатиту, первинних холестатичних і спадкових (дефіцит α -1-антитрипсину, хвороба Вільсона — Коновалова, гемохроматоз) захворювань печінки.

До диференціальної діагностики були також включені рідкісні спадкові хвороби накопичення (хвороба Німана — Піка типу В, хвороба Гоше, глікогенози, дефіцит лізосомної кислотої ліпази). Беручи до уваги відсутність цитопенії, скелетної дисплазії, захворювань легень, нирок, ураження нервової системи в дітей, які перебували під спостереженням, майже всі перераховані хвороби накопичення було виключено, у неясних випадках були проведені високоспецифічні діагностичні тести. Розподіл дітей за ймовірною причиною розвитку БС подано в табл. 1.

Клінічна симптоматика БС у дітей, що перебували під нашим наглядом, була різноманітною й неспецифічною, що обумовлено різноманітними причинами виникнення сладжу. У більшості пацієнтів БС мав латентний перебіг. Майже половина дітей (29 із 60) не пред'являла ніяких скарг.

Під час об'єктивного огляду живіт був м'який, безболісний, розміри печінки, її щільність та рухомість були в межах норми, і тільки при плановому обстеженні дітей було виявлено БС.

При наявності клінічної картини БС проявлявся нудотою, гіркотою в роті, тяжкістю в правому підребер'ї та/або тупим болем у правому підребер'ї, почуттям тиску, розпирання, що збільшувалося при нахилі тулуба, здуттям живота, запором.

Діти старшого віку (5–8 років) скаржились на дратівливість, втомлюваність, пітливість, головний біль, порушення сну, тахікардію; у незначній кількості випадків діти скаржилися на колькоподібний біль у правому підребер'ї з іррадіацією в спину, праву лопатку, праве плече, в одному випадку — в епіга-

стральну ділянку й ділянку серця, що посилювався при глибокому вдиху.

При пальпації майже в половині дітей відмічався помірний біль у правому підребер'ї, точках проекції жовчного міхура, незначне збільшення розмірів печінки до 2–3 см.

У клінічному аналізі крові в усіх дітей показники були в межах референтних значень. Відхилення від норми в загальному аналізі сечі й калу не встановлені.

У біохімічному аналізі крові зафіксоване підвищення рівня переважно прямої фракції білірубину, проте не більше ніж 20 ммоль/л. Рівень трансаміназ і заліза — у нормі, склад фракцій глобулінів та імуноглобулінів сироватки не перевищував верхню межу норми, не було виявлено антинуклеарних і антигладком'язових антитіл, а також антитіл до мікросом печінки й нирок. Не виявлено змін у показниках обміну міді (церулоплазмін, мідь) у крові й сечі.

При лабораторному дослідженні в більшості дітей були визначені маркери холестазу, перш за все підвищений рівень екскреторних ферментів: білірубину (пряма фракція), лужної фосфатази; у 9 дітей (з цукровим діабетом, ожирінням, гіперхолестеринемією) були діагностовані порушення ліпідного обміну: збільшення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і дуже низької щільності.

Усім пацієнтам було виконане ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з визначенням скоротливої функції жовчного міхура та сфінктера Одді. Для оцінки скоротливої функції ЖМ спочатку оцінювали базальний обсяг жовчно-

Таблиця 1. Розподіл дітей за ймовірною причиною розвитку біліарного сладжу

Ймовірні причини розвитку БС	Кількість дітей	
	Абс.	%
Хронічні лікарські гепатити	8	26,6
Хронічний холецистохолангіт	4	13,3
Хронічний вірусний гепатит В	3	10
Паразитарна інвазія (опісторхоз, ехінококоз, лямбліоз)	5	16,6
Отримання курсу β-лактамної антибіотикотерапії	9	30
Хронічний вірусний гепатит С	3	10
Гемолітична анемія	3	10
Цукровий діабет	2	6,6
Ожиріння	5	16,6
Отримання їжі з низьким умістом рослинних волокон і протеїнів і великою кількістю вуглеводів	2	6,6
Низькокалорійна дієта з редукцією маси тіла	2	6,6
Дисрегуляторна ендокринопатія новонароджених	2	6,6
Запальне захворювання кишечника (ілеоцекальна локалізація)	3	10
Сімейна схильність — обтяжена спадковість за ЖКХ	4	13,3
Сімейна гіперхолестеринемія	2	6,6
Дитячий церебральний параліч	3	10

го міхура, а потім виконували оцінку через 15 і 60 хвилин після стандартного пробного сніданку. При збереженій скоротливій функції коефіцієнт спороження становив не менше від 50 %.

У всіх дітей, які перебували під спостереженням, було виявлено функціональні порушення жовчного міхура та СО: усі мали порушення функціональної активності жовчного міхура, які проявлялися його гіпофункцією, у більшості (62 %) тонус СО було збережено, і тільки в незначній частини пацієнтів мали місце спазм СО (20 %) або його недостатність (15 %). Функціональний стан біліарної системи за даними УЗД подано в табл. 2.

При УЗД було виявлено три типи БС:

— 1-й тип — мікролітіаз: маленькі, до 4–5 мм, гіперехогенні вклучення без акустичної тіні, виявляються після зміни положення тіла — у 14 дітей;

— 2-й тип — замазкоподібна жовч з наявністю в рідині одного або декількох вузлів високої щільності, найчастіше фіксованих до задньої стінки жовчного міхура — у 39 дітей;

— 3-й тип — комбінований, наявність мікролітів і замазкоподібної жовчі — у 7 дітей.

Усіх дітей методом випадкової вибірки було розподілено на 2 групи. Розподіл дітей залежно від типу БС подано в табл. 3. Більшість дітей (19 основної групи та 20 групи порівняння) мали замазкоподібну жовч, значно менше — мікролітіаз, поодинокі мали комбіновані порушення.

Майже в половини дітей, які перебували під нашим наглядом, тривалість захворювання становила менше від року. Розподіл дітей залежно від тривалості захворювання подано в табл. 4, проте необхідно враховувати той факт, що майже в половини

дітей (29), що становило 48 %, виявлення БС було випадковою знахідкою, тому давність захворювання в цих дітей має суб'єктивний характер.

З огляду на наявність виявленого БС у всіх дітей, які перебували під спостереженням, нами було прийнято рішення дітям основної групи провести цільову терапію препаратом урсодіоксихолієвої кислоти — суспензією Укрлів у дозі 10 мг/кг/добу протягом 1 місяця.

Результати та обговорення

Крім лікування основного захворювання, на фоні якого розвинувся сладж, усім дітям було рекомендовано регулярне дотримання принаймні чотириразового харчування й була призначена дієта з обмеженим вживанням тваринних жирів, збільшено вміст овочів, була проведена корекція мітохондріальних порушень і дефіциту жиророзчинних вітамінів, збільшено в харчуванні кількість поліненасичених та ω -3 жирних кислот.

Ефективність терапії препаратом Укрлів вивчали шляхом оцінки проявів основних клінічних симптомів, результатів біохімічного та ультразвукового досліджень. Після призначення препарату Укрлів клінічні симптоми оцінювались щодня протягом усього періоду перебування дитини в лікарні, а потім через місяць після початку лікування, біохімічні показники визначали перед початком лікування і через місяць (табл. 5), УЗД проводили перед початком лікування та через місяць.

Вже через два тижні після початку терапії в пацієнтів відзначалося зменшення скарг (зникли нудота, гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї, біль у верхній частині живота та/або правому підребер'ї,

Таблиця 2. Функціональний стан біліарної системи за даними УЗД

Функціональний стан	Кількість дітей	
	Абс.	%
Гіпокінезія жовчного міхура	60	100
Тонус сфінктера Одді збережено	39	62
Тонус сфінктера Одді підвищено	12	20
Тонус сфінктера Одді знижено	9	15

Таблиця 3. Розподіл дітей залежно від типу біліарного сладжу

Тип БС	Основна група (30 дітей)		Група порівняння (30 дітей)	
	Абс.	%	Абс.	%
1-й (мікролітіаз)	7	24 ± 8	7	24 ± 8
2-й (замазкоподібна жовч)	19	63 ± 9	20	67 ± 9
3-й (комбінований)	4	13 ± 6	3	10 ± 6

Таблиця 4. Розподіл дітей залежно від тривалості захворювання

Давність захворювання	Основна група (30 дітей)		Група порівняння (30 дітей)	
	Абс.	%	Абс.	%
До 12 місяців	15	50	14	46,7
1–3 роки	9	30	10	33,3
Понад 3 роки	6	20	6	20

що виникали через 40–60 хвилин після прийому їжі).

Виражена позитивна динаміка відмічалась в групі дітей, які отримували Укрлів. У дітей із групи порівняння відмічалась незначна позитивна динаміка. Динаміка клінічних симптомів у дітей основної групи, які отримували Укрлів, і групи порівняння подана в табл. 6.

Позитивна клінічна динаміка в групі дітей, які отримували суспензію Укрлів, супроводжувалась позитивною динамікою лабораторних показників: у всіх дітей з основної групи мала місце нормалізація маркерів холестази й показників білково-ліпідного обміну на відміну від дітей із групи порівняння.

Діти з групи порівняння не досягли вираженої позитивної лабораторної динаміки. У першу чергу йдеться про рівні лужної фосфатази та білірубіну (прямої/кон'югованої фракції), які залишилися підвищеними в 50 та 24 % дітей відповідно, також не було істотних змін рівня холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності.

Ультразвуковий контроль ефективності лікування проводився через місяць після початку терапії, мала місце чітка позитивна динаміка в більшості пацієнтів, які отримували суспензію Укрлів.

В основній групі на фоні прийому препарату Укрлів у формі суспензії в усіх дітей зафіксоване розчинення ($60 \pm 9\%$) або зменшення БС, на той

Таблиця 5. Динаміка біохімічних показників

Показник	Основна група (30 дітей)				Група порівняння (30 дітей)			
	До лікування		Через місяць		До лікування		Через місяць	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загальний білірубін	15	50 ± 9	0	0 ± 3	16	53 ± 9	7	24 ± 8
Білірубін кон'югований	15	50 ± 9	0	0 ± 3	16	53 ± 9	7	24 ± 8
Білірубін некон'югований	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Лужна фосфатаза	21	70 ± 9	0	0 ± 3	20	67 ± 9	15	50 ± 9
Аланінамінотрансфераза	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Аспаратамінотрансфераза	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Холестерин	7	24 ± 8	1	3 ± 3	6	20 ± 7	3	10 ± 6
Ліпопротеїди високої щільності	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Ліпопротеїди низької щільності	5	17 ± 7	0	0 ± 3	4	13 ± 6	2	7 ± 5
Ліпопротеїди дуже низької щільності	3	10 ± 6	0	0 ± 3	4	13 ± 6	2	7 ± 5
Альбумін	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Загальний білок	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3
Жовчні кислоти	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3	0	0 ± 3

Таблиця 6. Динаміка клінічних симптомів

Симптом	Основна група (30 дітей)				Група порівняння (30 дітей)			
	До лікування		Через місяць		До лікування		Через місяць	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутність клінічної симптоматики	15	50 ± 9	28	93 ± 5	14	47 ± 9	19	63 ± 9
Нудота	9	30 ± 9	0	0 ± 3	9	30 ± 9	7	24 ± 8
Гіркота в роті	4	13 ± 6	0	0 ± 3	5	17 ± 7	4	13 ± 6
Тяжкість у правому підребер'ї	11	37 ± 9	2	7 ± 5	10	33 ± 9	9	30 ± 9
Скарги на тупий біль у правому підребер'ї, почуття тиску, розпирання, що посилюються при нахилі тулуба	9	30 ± 9	1	3 ± 3	10	33 ± 9	8	27 ± 8
Біль у правому підребер'ї з іррадіацією	4	13 ± 6	0	0 ± 3	4	13 ± 6	3	10 ± 6
Здуття живота, запор	5	17 ± 7	0	0 ± 3	4	13 ± 6	3	10 ± 6
Дратівливість, збільшення втомленості, пітливість, головний біль, порушення сну, тахікардія	10	33 ± 9	2	7 ± 5	9	30 ± 9	7	24 ± 8
Помірний біль у правому підребер'ї при глибокій пальпації	14	47 ± 9	0	0 ± 3	14	47 ± 9	8	27 ± 8
Біль у точках проекції жовчного міхура при глибокій пальпації	7	24 ± 8	0	0 ± 3	8	27 ± 8	5	17 ± 7

час як тільки у 8 із 30 дітей групи порівняння було зафіксовано спонтанне зникнення БС.

За результатами нашого дослідження найбільш резистентним до літолітичної терапії виявився БС 3-го типу, що, на наш погляд, потребує корекції (підвищення) дози препарату, який призначається, а також пролонгації терапії.

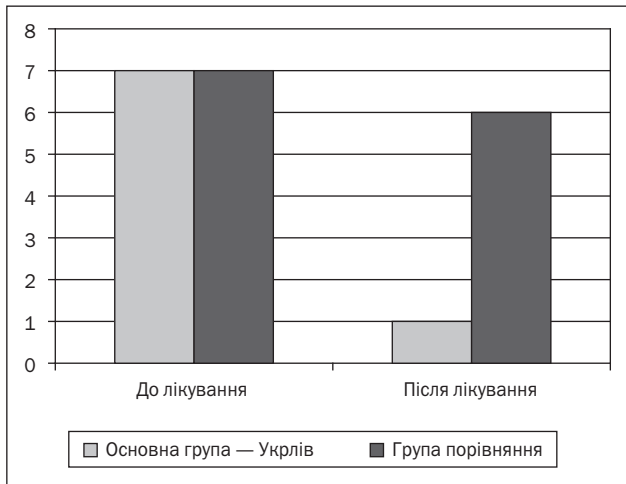


Рисунок 1. Динаміка біліарного сладжу 1-го типу (мікролітаз)

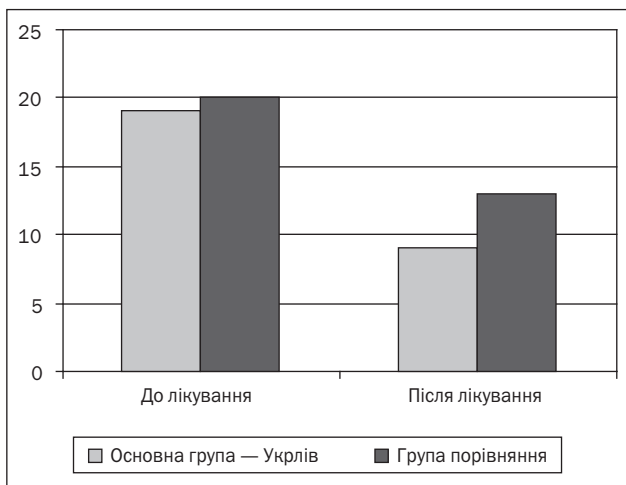


Рисунок 2. Динаміка біліарного сладжу 2-го типу (замаскоподібна жовч)

Навіть у тих випадках, коли в дітей залишився БС, мало місце зменшення ступеня неоднорідності вмісту жовчного міхура порівняно з вихідними даними.

На жаль, серед дітей із групи порівняння тільки у $27 \pm 8\%$ відбулася елімінація БС. Результати ультразвукового дослідження подані в табл. 7 та на рис. 1–3, де зафіксована кількість дітей основної й контрольної групи до та після лікування залежно від типу БС.

Переносимість Укрліву добра, жодного випадку негативної реакції не відмічалось. Побічних ефектів не було.

Висновки

Отже, динамічне спостереження за дітьми, які отримували Укрлів, дозволило відмітити практично в усіх клінічне, біохімічне покращення й позитивну ультразвукову динаміку, що дозволяє зробити такі висновки:

1. Пацієнти з БС становлять різномірну групу — як із сприятливим прогнозом (спонтанне зникнення), так і з несприятливим (утворення жовчних каменів).

2. Таргетна терапія дітей препаратом УДХК Укрлів сприяє елімінації або зменшенню об'єму

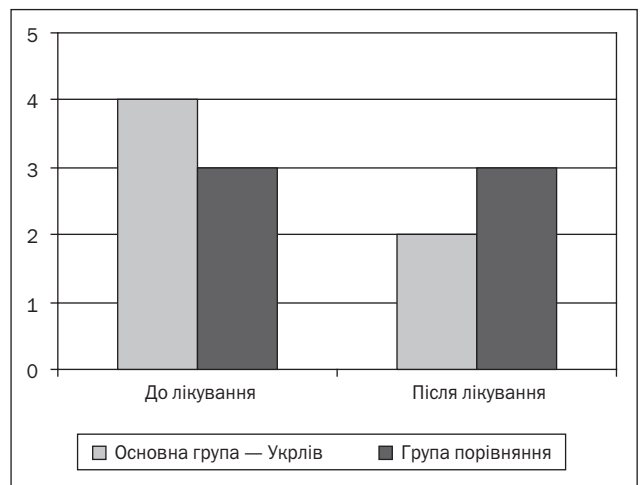


Рисунок 3. Динаміка біліарного сладжу 3-го типу (комбінований)

Таблиця 7. Результати ультразвукового дослідження

Тип БС	Кількість дітей							
	Основна група (30 дітей)				Група порівняння (30 дітей)			
	До початку терапії		Через місяць		До початку терапії		Через місяць	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Усього дітей із БС	30	100 ± 3	12	40 ± 9	30	100 ± 3	22	73 ± 8
1-й тип (мікролітаз)	7	24 ± 8	1	3 ± 3	7	24 ± 8	6	20 ± 7
2-й тип (замаскоподібна жовч)	19	63 ± 9	9	30 ± 9	20	67 ± 9	13	44 ± 9
3-й тип (комбінований)	4	13 ± 6	2	7 ± 5	3	10 ± 6	3	10 ± 6
Залишився БС, але має місце зменшення ступеня неоднорідності вмісту жовчного міхура			12	40 ± 9			13	44 ± 9
БС ліквідовано повністю			18	60 ± 4			9	30 ± 9

БС, що допомагає запобігти прогресуванню захворювання й відкриває перспективи профілактики жовчнокам'яної хвороби.

3. Застосування препарату урсодеоксихолієвої кислоти Укрлів характеризується ефективною елімінацією БС за короткий проміжок часу, зникненням холестази й нормалізацією білково-холестеринового обміну.

4. Укрлів добре переноситься хворими, не викликає побічних реакцій, зручний у застосуванні.

5. Рекомендована тривалість терапії препаратом Укрлів у дітей із БС становить 4 тижні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramirez Hernández CR, Saps M. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J Pediatr*. 2016 Dec;179:139-143.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.095.
2. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016 Oct;177:39-43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008.
3. Cotton PB, Elta GrH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1420-1429.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
4. Ko CW, Lee SP. Biliary sludge and cholecystitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Jun;17(3):383-96. doi: 10.1016/S1521-6918(03)00026-X.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
6. Jüngst C, Kullak-Ublick GA, Jüngst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1053-62. doi: 10.1016/j.bpg.2006.03.007.
7. Mahida JB, Sulkowski JP, Cooper JN, et al. Prediction of symptom improvement in children with biliary dyskinesia. *J Surg Res*. 2015 Oct;198(2):393-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.056.
8. Kalra S, Kalra B, Thakur A, Sharma A. Biliary sludge and recurrent ketoacidosis: a case report. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Dec 22;1:28. doi: 10.1186/1758-5996-1-28.
9. Costa S, Barone G, Catenazzi P, Romagnoli C. Parenteral nutrition associated cholestasis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41(Suppl 1):A4. doi: 10.1186/1824-7288-41-S1-A4.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
11. Herzog D, Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 14;14(10):1544-8. doi:10.3748/wjg.14.1544.
12. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in Children. *Pediatr Rev*. 2012 Jul;33(7):291-302. doi: 10.1542/pir.33-7-291.
13. Zavhorodnya NYu, Lukianenko OYu, Yahmur VB, Konenko IS. Gallbladder function and hepatic structural changes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologia*. 2016;(60):38-43. doi: 10.22141/2308-2097.2.60.2016.74731. (in Ukrainian).
14. Shiu TY, Huang HH, Lin HH, et al. Restriction fragment length polymorphism effectively identifies exon 1 mutation of UGT1A1 gene in patients with Gilbert's Syndrome. *Liver Int*. 2015 Aug;35(8):2050-6. doi: 10.1111/liv.12785.
15. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol*. 2009 Dec 28;15(48):6017-22. doi:10.3748/wjg.15.6017.
16. Pacifico L, Anania C, Martino F, et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Jun;21(6):455-66. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.011.
17. Babadzhanyan OM, Shutova OV, Voloshyna LG, Hanzii OB, Kaafarani A, Slobodianiuk OL. Gilbert's syndrome targeted therapy. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(2.1):219-224. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100984. (in Ukrainian).
18. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic Liver Disease in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Feb;12(1):30-9. doi: 10.1007/s11894-009-0081-8.
19. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical Characteristics and Risk Factors for Symptomatic Pediatric Gallbladder Disease. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e82-8. doi: 10.1542/peds.2011-0579.
20. Ministry of Health of Ukraine. Order No 59, dated 29 Jan, 2013: On approval of unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html.
21. Shutova EV, Belousova OYu, Pavlenko NV. Optimization of diagnosis of early stage of gallstone disease in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2015;2(66):88-91. doi 10.15574/SP.2015.65.88.
22. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic Use Revisited. *Hepatology*. 2002 Sep;36(3):525-31. doi: 10.1053/jhep.2002.36088.
23. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5029-34. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.
24. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res*. 2008;38(2):123-31. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00297.x.
25. Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Jan;16(1):3-14. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02376.x.
26. Pustl T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 14;12(22):3487-95. doi: 10.3748/wjg.v12.i22.3487.
27. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9:CD000222. doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
28. Gamboa A, Tian C, Massaad J, Reshamwala P, Cai Q. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *Ann Gastroenterol Hepatol*. 2011;1(2):43-49.
29. Wang JY, Wu SD. Chapter 55: Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases. In: Muriel P, editor. *Liver Pathophysiology*. UK, London: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017. 767-779 pp. doi: 10.1016/B978-0-12-804274-8.00055-2.

Отримано 02.04.2018 ■

Белоусова О.Ю., Волошина Л.Г., Ганзий Е.Б., Бабаджанян Е.Н., Слободянюк А.Л.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Опыт использования урсодеоксихолевой кислоты в терапии билиарного сладжа у детей

Резюме. Актуальность. В статье приведены причины возникновения, диагностические критерии и особенности патогенетической терапии билиарного сладжа (БС). Описаны результаты исследования эффективности препарата Укрлив (урсодеоксихолевая кислота) в коррекции синдрома сладжа у детей. **Цель:** изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Укрлив в патогенетической терапии билиарного сладжа у детей. **Материалы и методы.** В открытом сравнительном исследовании приняли участие 60 пациентов с БС (42 девочки, 18 мальчиков) в возрасте от 4 месяцев до 8 лет. Диагностику БС у каждого ребенка осуществляли при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. После этого методом случайной выборки пациентов были сформированы две группы по 30 человек: основная, в которой применяли Укрлив в дозе 10 мг/кг массы тела один раз в сутки вечером в течение месяца на фоне базовой терапии, и группа сравнения, в которой дети получали только базовую терапию. До лечения и после него оценивали клинические проявления заболевания, данные ультразвукового исследования

органов брюшной полости, результаты биохимического исследования функций печени. **Результаты.** В основной группе на фоне приема препарата Укрлив у всех детей зафиксировано растворение или уменьшение БС, в то время как только у 8 из 30 детей группы сравнения было зафиксировано спонтанное исчезновение БС. В группе сравнения результаты биохимического исследования функций печени мало отличались от исходных и достоверно отличались от показателей основной группы, в которой имела место нормализация биохимических функций печени. **Выводы.** Прием препарата Укрлив способствовал быстрому растворению БС по данным ультразвукового исследования. На фоне приема препарата произошла быстрая нормализация функций печени. Укрлив не вызвал побочных эффектов, требующих отмены препарата, хорошо переносился больными детьми. Включение в комплексную терапию детей с БС препарата Укрлив (урсодеоксихолевая кислота) является патогенетически оправданным.

Ключевые слова: билиарный сладж; урсодеоксихолевая кислота; Укрлив

O.Yu. Belousova, L.G. Voloshyna, O.B. Hanzii, O.M. Babadzhanian, O.L. Slobodianiuk
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Experience of using ursodeoxycholic acid in the therapy of biliary sludge in children

Abstract. Background. The article presents the causes, diagnostic criteria and peculiarities of pathogenetic therapy of biliary sludge (BS). The results of the study on the effectiveness of Ukliv (ursodeoxycholic acid) are described in the correction of sludge syndrome in children. **Materials and methods.** Open comparative study included 60 patients with BS (42 girls, 18 boys) aged 4 months to 8 years. BS diagnosis in each child was established during ultrasound examination of the abdominal cavity. After this, two groups of 30 persons were formed by means of random sampling: study group — Ukliv was used at a dose of 10 mg/kg body weight once a day in the evening for a month on the background of standard therapy; comparison group — children received only standard therapy. Before treatment and after it, we have evaluated clinical manifestations of the disease, the data of ultrasound examination of the abdominal cavity, the results of the biochemical study of the liver func-

tion. **Results.** In the study group, on the background of Ukliv administration, BS was resolved or decreased in all children, while only 8 of the 30 children in the comparison group had spontaneous disappearance of BS. In the comparison group, the results of the biochemical study of the liver function were a little different from baseline and significantly different from indicators of the study group, where normalization of the biochemical liver functions occurred. **Conclusions.** Ukliv administration contributed to the rapid resolution of BS according to ultrasound research. On the background of drug intake, there was a rapid normalization of liver function. Ukliv did not cause side effects that would require drug withdrawal, and was well tolerated by sick children. Inclusion of Ukliv (ursodeoxycholic acid) in the comprehensive therapy of children with BS is pathogenetically grounded.

Keywords: biliary sludge; ursodeoxycholic acid; Ukliv