

Журнал "Здоров`я дитини" 2 (45) 2013

Применение препарата урсодеоксихолевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей

Автори: Ярошевская Т.В., Сапа Н.Б., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», КУ «Детская городская клиническая больница № 2 ДОС», г. Днепропетровск

Рубрики: Гастроэнтерология, Педиатрия/Неонатология

Розділи: Клінічні дослідження

Резюме

В статье обсуждается позитивный опыт применения препарата урсодеоксихолевой кислоты Укрлив у детей с функциональными билиарными расстройствами.

У статті обговорюється позитивний досвід застосування препарату урсодеоксихолевої кислоти Укрлів у дітей із функціональними біліарними розладами.

The article discusses the positive experience of using Ukrliv containing ursodeoxycholic acid in children with functional biliary disorders.

Ключові слова

функциональные билиарные расстройства, Укрлив, дети.

функціональні біліарні розлади, Укрлів, діти.

functional biliary disorders, Ukrliv, children.



В структуре заболеваний пищеварительной системы у детей заболевания желчевыводящих путей и желчного пузыря занимают второе место, в последние годы наблюдается рост данной патологии [1, 2, 5, 6]. В детском возрасте функциональные нарушения значительно превышают по частоте развитие органической патологии — хронического холецистита и желчнокаменной болезни (ЖКБ). Проблема ЖКБ в настоящее время является одной из актуальных в педиатрии. Хотя у детей желчнокаменная болезнь встречается значительно реже, чем у взрослых, частота заболевания растет. Камни в желчном пузыре и желчных протоках встречаются у детей всех возрастов и даже в период новорожденности. Омоложение ЖКБ обусловлено, с одной стороны, широким внедрением инструментальной диагностики, а с другой — изменением образа жизни, особенностями питания, частотой стрессовых ситуаций, а также сопутствующими заболеваниями желудочнокишечного тракта.

Выделяют следующие варианты клинической картины ЖКБ:

- 1) латентное течение (бессимптомное);
- 2) диспептическая форма;
- 3) болевая форма с типичными желчными коликами;
- 4) под маской других заболеваний.

Наиболее частая клиническая форма ЖКБ в детском возрасте — диспептическая форма.

Одними из начальных звеньев развития ЖКБ являются дискинезии желчных путей. Желчный пузырь является важным фактором энтерогепатической циркуляции желчных кислот. При снижении моторики желчного пузыря создаются условия для формирования билиарного сладжа. Это приводит к субклиническим воспалительным изменениям, образованию ядра кристаллов холестерина, высвобождению гидролитических ферментов, вызывающих деконъюгацию билирубина, а в дальнейшем — к образованию кристаллов билирубината кальция [2]. Моторноэвакуаторные нарушения желчевыводящей системы и воспаление желчного пузыря могут привести к билиарному литогенезу, что требует проведения направленной патогенетической терапии у данной категории пациентов. Процесс растворения камней протекает длительно и не всегда успешно. Перспективным направлением исследований следует считать разработку методов профилактики ЖКБ, переориентации диагностики на выявление и лечение заболевания на ранних, докамневых стадиях [1, 2, 4].

Препаратом выбора при лечении билиарных дисфункций с синдромом холестаза является урсодеооксишелевая кислота (УДХК) [3–6].

УДХК была впервые обнаружена в желчи китайского бурого медведя в 1902 г. и применяется в медицине на протяжении нескольких столетий. Еще в древнем Китае высушенную медвежью желчь назначали при лечении заболеваний желудка, кишечника и печени. Химическая структура УДХК была раскрыта в середине 30х годов прошлого века. Она представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся эндогенным путем в организме человека. УДХК синтезируется в печени из 7кетолитохолевой кислоты, которая является продуктом бактериального окисления хенодеоксишелевой кислоты (ХДХК). УДХК проявляет большую гидрофильность по сравнению с другими желчными кислотами, имеющими две или три гидроксильные группы. Более высокая полярность является, повидимому, причиной практически полного отсутствия токсичности у данного соединения. Абсорбция УДХК облегчается солюбилизацией желчных кислот, обуславливая необходимость ее применения во время приемов пищи [3, 4].

Соли желчных кислот, содержащиеся в желчи, состоят в организме человека преимущественно из ХДХК (38–54 %), шелевой кислоты (26–39 %) и деоксишелевой кислоты (16–33 %). УДХК и литошелевая кислота обнаруживаются лишь в очень незначительных количествах (0,1–5 %). На фоне лечения УДХК происходит дозозависимое изменение указанного соотношения желчных кислот: УДХК становится основным компонентом желчи (примерно 48 %), тогда как содержание ХДХК и других желчных кислот снижается.

Синтез УДХК был впервые осуществлен в 1954 г. Т. Капасава, что позволило открыть производство УДХК как лекарственного препарата. В 1975 г. было описано действие УДХК на желчь, вызывающее денатурацию желчи и растворение мелких холестериновых камней. С этого началось применение УДХК при желчнокаменной болезни, в процессе которого было обнаружено положительное влияние УДХК на функциональное состояние печени. УДХК применяется уже более 35 лет в различных областях клинической практики.

С конца 80х годов прошлого века появились исследования, положительно оценивающие применение этого препарата при хронических холестатических поражениях печени, включая первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит. УДХК применяется также при токсических поражениях печени, стеатогепатозе, муковисцидозе. Описаны положительные эффекты УДХК при гастрозофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), рефлюксгастрите, билиарном панкреатите [3].

Столь широкий спектр применения препарата основывается на многочисленных механизмах его действия, включающих антихолестатический, цитопротективный, гипохолестеринемический, литолитический, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффекты. Антихолестатическое действие препарата основано на подавлении секреции токсичных желчных кислот в желчь и их всасывания в подвздошной кишке с последующим выведением из организма. Цитопротективный эффект УДХК обусловлен улучшением текучести фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов, восстановления структуры клеток и защиты их от повреждения. Гипохолестеринемический эффект препарата связан со снижением синтеза холестерина в организме, уменьшением его секреции в желчь и угнетением абсорбции холестерина в кишечнике. Литолитическое действие УДХК объясняется снижением литогенных свойств желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, увеличением содержания в желчи желчных кислот, предупреждением образования и растворением желчных камней [3].

Одним из препаратов УДХК является препарат Укрлив в форме суспензии, выпускаемый на современном оборудовании украинским производителем «Кусум Фарм». Качество препарата подтверждено сертификатом GMP, он имеет оптимальное соотношение «цена — качество».

Целью работы явилось изучение эффективности применения препарата Укрлив при гипокинетических дисфункциях желчевыводящей системы.

Материалы и методы исследования

Опыт применения УДХК проводился на базе гастроэнтерологического отделения детской городской клинической больницы № 2 г. Днепропетровска — клинической базе кафедры пропедевтики детских болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия». Под наблюдением были 32 ребенка (14 мальчиков, 18 девочек) от 7 до 18 лет (средний возраст $10,0 \pm 2,4$ года).

У детей тщательно изучался анамнез заболевания и жизни, проводилось общее клиническое обследование, динамическое ультразвуковое исследование с использованием желчегонного завтрака (хофитол), биохимическое исследование крови. Исследовались уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловой пробы, общего билирубина и его фракций, амилазы, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных детей на основании комплекса клиникоинструментальных и лабораторных данных диагностировали функциональное расстройство желчного пузыря (гипофункция) в соответствии с критериями Римского консенсуса III. Специальными методиками функция сфинктера Одди не изучалась. Однако с учетом особенностей болевого синдрома, наличия гиперамилаземии, изменений экзогенной структуры поджелудочной железы, выраженного метеоризма кишечника можно было предполагать функциональные расстройства сфинктера Одди по панкреатическому типу у 5 из обследованных детей. Основными клиническими синдромами заболевания были диспептический, болевой, астеновегетативный и холестатический. Синдром холестаза объективно проявлялся повышением ЩФ, ГГТП, данными динамического ультразвукового исследования (гипокинетический вариант дискинезии желчного пузыря, сгущение желчи), данными копрологического исследования (стеаторея, амилорея, наличие растительной клетчатки).

Гипофункция желчного пузыря у 9 детей сопровождалась формированием хронического холецистита и холецистохолангита, у 1 ребенка — 1й стадии желчнокаменной болезни. Заболевание возникло на фоне хронического гастродуоденита (ХГД) (37,5 % больных), на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и дуоденогастрального рефлюкса (31,2 %), синдрома раздраженного кишечника (СРК) (9,4 %). По 2 пациента были с синдромом Жильбера, муковисцидозом, стеатогепатозом на фоне ожирения (рис. 1).

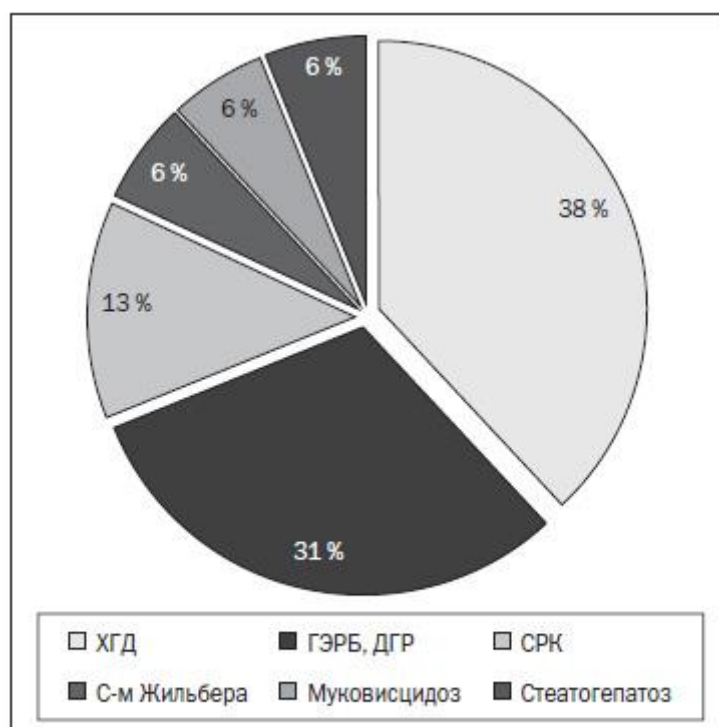


Рисунок 1. Распределение больных по характеру сопутствующей патологии

На момент поступления дети предъявляли жалобы на тошноту, отрыжку горьким, ноющие боли в правом подреберье, особенно после погрешностей в диете — при приеме жирной и жареной пищи. В анамнезе имела семейная отягощенность по ЖКБ, хроническому холециститу, мочекаменной болезни, гипертонической болезни у 37,5 % пациентов.

Отмечались пальпаторная болезненность в правом подреберье (78,1 %), увеличение печени на 1–2 см ниже реберной дуги по правой среднеключичной линии (28,1 %), положительные симптомы Керра, Мерфи, Ортнера, Мюсси (18,7 %), иногда — болезненность в панкреатических точках Дежардена, Мейо — Робсона, зоне Шоффара (12,5 %).

По данным биохимического исследования крови у 4 детей отмечено повышение ЩФ, у 2 — ГГТП, у 2 детей с синдромом Жильбера — сывороточного билирубина за счет непрямой фракции, у 2 — гипер-амилаземия.

Всем больным проводилось лечение в соответствии с протоколами терапии заболеваний органов пищеварения у детей, принятыми в Украине, согласно Приказу МЗ № 438 от 26.05.2010. В схемы лечения был включен препарат Укрлив в виде суспензии из расчета 10–15 мг/кг/сутки в два приема во время еды на протяжении 1 месяца (в 5 мл суспензии содержится 250 мг УДХК).

В результате проведенного лечения к 7–9му дню купировался болевой синдром у 12 больных, у остальных заметно уменьшилась его выраженность. Тошнота, чувство горечи во рту, тяжесть в правом подреберье у 5 больных детей сохранялись до момента выписки из стационара, до 10–12го дня (рис. 2).

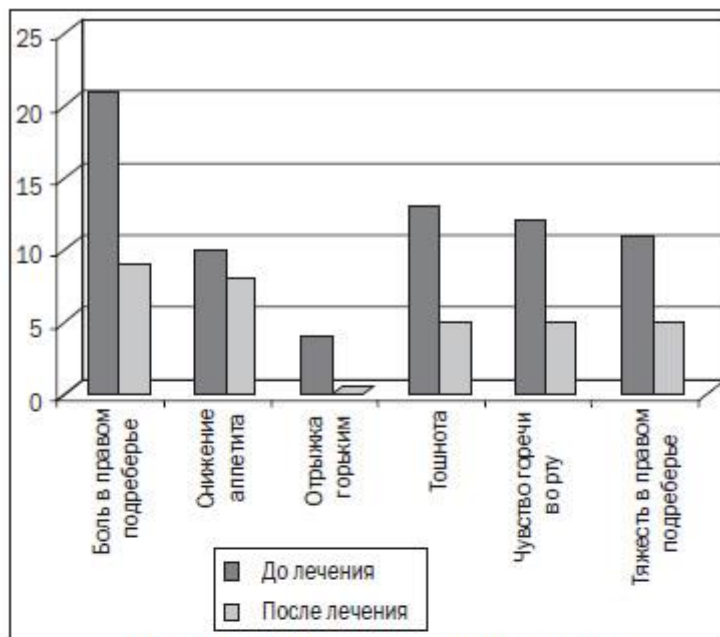


Рисунок 2. Динамика жалоб больных под влиянием терапии Укрливом

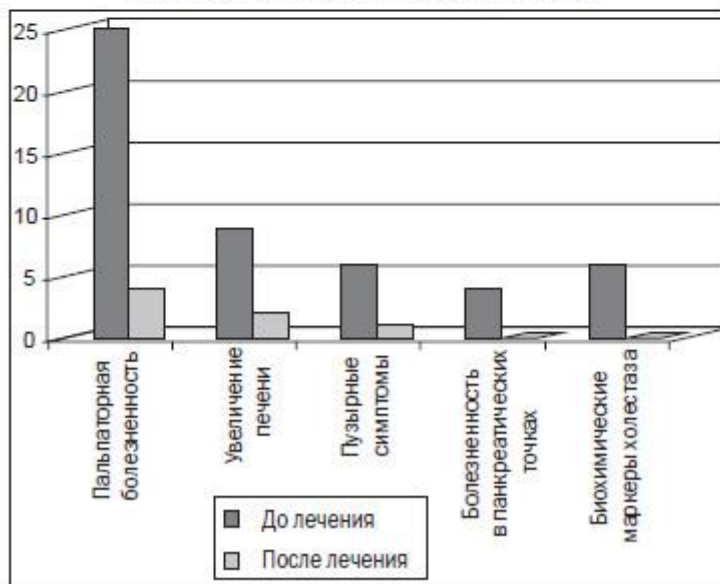


Рисунок 3. Динамика клинических симптомов под влиянием терапии Укрливом

Через 1 месяц терапии с использованием Укрлива проведенное контрольное ультразвуковое исследование показало существенную положительную динамику у большинства больных: уменьшение гипокинезии желчного пузыря, уменьшение сгущения желчи у 65,8 % пациентов. При контроле биохимических показателей отмечена нормализация ЩФ, ГГТП, холестерина и билирубина у всех больных, у которых они были изменены при поступлении в отделение (рис. 3).

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности препарата Укрлив при гипокинетических дискинезиях желчного пузыря с проявлениями холестатического синдрома.
2. Препарат хорошо переносится. Ни у одного из детей в нашем наблюдении не возникли побочные эффекты при приеме данного препарата.
3. Укрлив в форме суспензии легко дозируется детям, способствует приверженности терапии ввиду своих органолептических свойств.
4. Применение препарата Укрлив способствует уменьшению клинических и инструментальных проявлений холестаза, нормализации биохимических маркеров холестатического синдрома.
5. Результаты наблюдения позволяют рекомендовать курсовое 2 раза в год в течение 1 месяца назначение препарата Укрлив в виде суспензии при гипокинетических билиарных дискинезиях с наличием синдрома холестаза, с целью профилактики формирования макролитиаза.

Список літератури

1. Белоусов Ю.В. Гастроентерологія дитячого віку. — Київ, 2007. — 440 с.
2. Белоусов Ю.В. Хронічні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей (розширені протокольні характеристики). — Харків, 2012. — 145 с.
3. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100летию обнаружения // *Consilium medicum*. — 2002. — № 4 (6). — С. 324326.
4. Фадеенко Г.Д. Возможности патогенетической терапии дисфункции желчевыделительных путей // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 2. — С. 2025.
5. Чернега Н.В., Денисова М.Ф., Беба Ю.В. Дисфункции билиарного тракта у детей и их коррекция // *Здоров'я України*. — 2011. — № 1(16). — С. 5455.
6. Шутова Е.В. Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте // *Современная педиатрия*. — 2012. — № 1 (41). — С. 110113.