

# Лечение Урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей

Г. В. Выставкина, А. Г. Писарев, В. Ф. Учайкин, Г. В. Чаплыгина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Урсосан (урсодезоксихолевую кислоту (УДХК)) получили 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом и 22 — с хроническим вирусным гепатитом). При острых вирусных гепатитах УДХК назначалась в суточной дозе 10—15 мг/кг 1 раз на ночь, в течение 21—35 дней. Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом с синдромом холестаза, получавших общепринятую терапию. При хронических вирусных гепатитах УДХК назначалась детям до 5 лет в суточной дозе 15—20 мг/кг, старше 5 лет — 10—15 мг/кг на ночь, курс — от 3 до 6 месяцев. Контроль клинических, биохимических и ультразвуковых показателей проводился через 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что назначение Урсосана как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, оказывает выраженный и наиболее быстрый антихолестатический эффект, проявляющийся как обратной динамикой клинических симптомов, так и нормализацией биохимических показателей холестаза и цитолиза, способствует быстрой нормализации размеров толщины стенки и исчезновению осадка в полости желчного пузыря. Урсодезоксихолевая кислота должна считаться препаратом выбора в терапии синдрома холестаза при вирусных гепатитах.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, холестаз, острый и хронический вирусный гепатит.

Присоединение синдрома холестаза существенно ухудшает течение как острого, так и хронического вирусного гепатита, поэтому поиск наиболее эффективных терапевтических средств купирования этого синдрома остается актуальной проблемой практической гепатологии. Использование для этих целей традиционных тюбажей, желчегонных препаратов, энтеросорбентов, физиотерапевтических мероприятий не всегда приводит к разрешению холестаза, и, более того, в ряде случаев холестаз нарастает: желтуха приобретает застойный характер с зеленым оттенком, зуд становится мучительным, появляются кровяные расчесы, повышается билирубин [1—7]. Неэффективность подобных способов лечения синдрома холестаза заставляет прибегать к инфузионной терапии, а в некоторых случаях — к глюкокортикостероидной терапии коротким курсом [8, 9].

С патогенетической точки зрения для лечения холестаза представляет особый интерес урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в виде коммерческого препарата «Урсосан» фирмы «Pro.Med. CS Praha» (Чехия).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) составляет основную часть пула желчных кислот черного медведя, что прямо отразилось в ее названии («ursus» — медведь). В Китае и Японии различные заболевания печени еще в древности лечили медвежьей желчью. У человека в обычном состоянии УДХК входит в состав желчных кислот лишь в незначительном количестве — не более 4%. Она синтезируется из хенодезоксихолевой кислоты в результате жизнедеятельности бактерий толстого кишечника, а по своей химической формуле лишь незначительно отличается от последней. Синтез УДХК был впервые осуществлен в 1954 г., а в 1975 г. была обнаружена способность УДХК растворять холестериновые желчные камни [10].

В 1985 году U. Leuschner и соавт. при лечении больных с желчнокаменной болезнью обнаружили ее благоприятное влияние на лабораторные биохимические показатели у некоторых пациентов с сопутствующим хроническим активным гепатитом. Согласно полученным в этих исследованиях данным, в процессе лечения УДХК закономерно улучшалось самочувствие больных, уменьшалась желтуха, удавалось купировать обострение, снижался уровень печеночных трансаминаз [11—13]. Вскоре R. Poupon и соавт. [10, 14] показали положительное действие УДХК у больных с первичным билиарным циррозом.

Применение УДХК было обусловлено прежде всего тем, что гидрофильная УДХК конкурентно заменяет эндогенные гидрофобные желчные кислоты в общем пуле желчных кислот. Это проявляется положительным холеретическим влиянием УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи способствует повышенному выведению токсических веществ из печени. Гепатопротективный эффект УДХК обусловлен блокадой рецепторов желчных кислот на мембранах гепатоцитов и, вероятно, в стабилизации мембран за счет встраивания в них УДХК [14, 15, 17, 18].

Благоприятная динамика состояния больных, в частности, была отмечена при хроническом гепатите С. Появились рекомендации о целесообразности применения УДХК при хронических вирусных гепатитах В и С в дополнение к интерферону. При этом положительные результаты были получены и в случаях, резистентных к интерферону. Механизм потенцирующего действия УДХК связывают с уменьшением влияния холестаза [19, 20].

Кроме того, оказалось, что УДХК целесообразно назначать самостоятельно при хроническом гепатите С больным, которым в связи с выраженными побочными эффектами пришлось прекратить курс лечения интерфероном, в частности, при возникновении аутоиммунных реакций [4]. Также имеются данные о целесообразности и эффективности монотерапии хронических гепатитов В и С УДХК без назначения интерферона при отсутствии у больных признаков виремии [21, 22].

Поиск наиболее оптимальных средств терапии холестаза при вирусных гепатитах, а также положительный опыт применения УДХК в клинике для взрослых больных, послужили основанием для применения Урсосана в терапии вирусных гепатитов с синдромом холестаза у детей.

## Результаты исследования и их обсуждение

Урсодезоксихолевую кислоту в виде коммерческого препарата «Урсосан» фирмы «Pro.Med. CS Praha» (Чехия) получали 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом и 22 — с хроническим вирусным гепатитом). Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом, подобранных по случайному признаку.

При острых вирусных гепатитах УДХК назначалась в суточной дозе 10–15 мг/кг (1–2 капсулы) 1 раз на ночь, в течение 21–35 дней. Прием препарата не совпадал с приемом сорбентов.

Большинство больных при поступлении в клинику уже имели уровень билирубина в крови выше 150 мкмоль/л, 3 больных вначале получали желчегонные препараты, но без эффекта.

В основной группе клиническое улучшение отмечалось уже на  $10,1 \pm 0,9$  день от начала лечения. Оно проявлялось исчезновением симптомов интоксикации, улучшением аппетита, уменьшением желтухи и кожного зуда, исчезновением болей в животе. У больных в контрольной группе клиническое улучшение наступало несколько позже, в среднем, на  $14,2 \pm 1,1$  день ( $p < 0,001$ ). Кожный зуд, отмеченный у 16 из 21 больных до начала лечения УДХК, исчезал к  $12,5 \pm 1,3$  дню, а в группе контроля — к  $15,2 \pm 0,3$  дню ( $p < 0,001$ ). Нормализация размеров печени у больных, леченных Урсосаном, происходила к  $19,2 \pm 0,9$  дню лечения, у больных в контрольной группе — к  $23,5 \pm 0,9$  дню ( $p < 0,001$ ). На фоне лечения Урсосаном не отмечалось аллергических реакций, нарастания желтухи, повышения температуры тела.

У больных, леченных Урсосаном, достоверно быстрее по сравнению с контрольной группой происходила нормализация показателей пигментного обмена, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП) (рисунки 1, 2).

По данным УЗИ, у больных, леченных Урсосаном, отек стенки желчного пузыря исчезал в те же сроки, что и у больных в группе контроля, (на  $18,7 \pm 1,5$  день), но у всех больных, леченных Урсосаном, при выписке наблюдалось исчезновение осадка в полости желчного пузыря, в то время как у больных, получавших тюбажи, осадок еще продолжал сохраняться при выписке из стационара.

Средняя продолжительность госпитализации больных, получавших Урсосан, была достоверно меньше, чем в группе контроля и составила  $39,1 \pm 0,3$  и  $45,7 \pm 0,3$  дня соответственно ( $p < 0,001$ ).

В качестве клинического примера использования УДХК при остром вирусном гепатите с синдромом холестаза приводим выписку из истории болезни № 689.

Гриша В., 9 лет, поступил в клинику с диагнозом «Вирусный гепатит» на 4 день болезни, 2 день желтухи с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, слабость, вялость, отсутствие аппетита, боли в животе, тошноту.

Состояние средней тяжести, не лихорадит, вялый, кожные покровы и склеры умеренно иктеричны. Видимые слизистые с выраженным желтушным оттенком. Живот доступен пальпации во всех отделах. Край печени уплотнен, закруглен, выступает на 3–4,5 см, болезненный при пальпации. Селезенка пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. В сыворотке крови уровень общего билирубина — 119 мкмоль/л, конъюгированного — 96 мкмоль/л, активность АлАТ — 1635 Ед/л, АсАТ — 1128 мкмоль/л, ЩФ — 1225 Ед/л,  $\gamma$ -ГТП — 98 Ед/л,  $\beta$ -липопротеиды — 64 Ед, холестерин — 3,5 ммоль/л, тимоловая проба — 17,5 Ед. Методом ИФА обнаружены anti-HAV IgM, тогда как HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV не выявлены. Клинический диагноз: гепатит А, типичный, среднетяжелая форма.

В течение последующих 6 дней отмечалось нарастание желтухи и билирубина. В терапию были включены желчегонные препараты (холензим, никодин) и энтеросорбент (полифепан). Несмотря на лечение, на фоне застойной желтухи на 16 день болезни, 14 день желтухи появился кожный зуд. Диагностирован синдром холестаза,

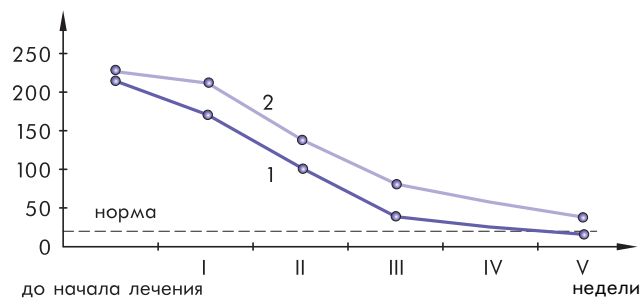


Рисунок 1. Динамика общего билирубина у больных острым гепатитом А и В с синдромом холестаза, печенных Урсосаном (1) и группы контроля (2).

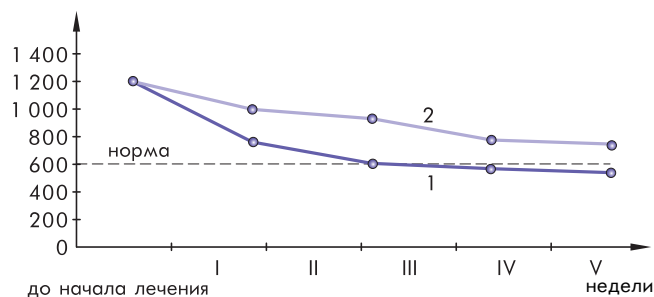


Рисунок 2. Динамика щелочной фосфатазы у больных острым гепатитом А и В с синдромом холестаза, печенных Урсосаном (1) и группы контроля (2).

назначен Урсосан из расчета 10 мг/кг 1 раз на ночь, в течение 30 дней.

Продолжительность желтушного периода составила 34 дня. Размеры печени сокращались с 12 дня от начала лечения с полной нормализацией и исчезновением пузырных симптомов на 19 день терапии.

К концу 3 недели содержание общего билирубина уменьшилось с 214 мкмоль/л до 35 мкмоль/л, конъюгированного — с 172 мкмоль/л до 27 мкмоль/л, активность  $\gamma$ -ГТП снизилась с 120 Ед/л до 34 Ед/л, ЩФ — с 1300 Ед/л до 750 Ед/л,  $\beta$ -липопротеидов — с 74 Ед до 36 Ед.

На 10 день от начала лечения УДХК при ультразвуковом исследовании было отмечено уменьшение толщины стенки желчного пузыря с 10 мм до 5 мм, с уменьшением осадка до 1/3 просвета на фоне деформации. К концу 3-й недели лечения толщина стенки составила 1 мм, визуализировался только пристеночный осадок.

Больной выписан на 38 день болезни в удовлетворительном состоянии. Клинический диагноз: гепатит А, типичный, среднетяжелая форма, синдром холестаза, острое течение. Сопутствующий диагноз: деформация и гипомоторная дискинезия желчного пузыря.

Изучена эффективность Урсосана и у 22 больных хроническими вирусными гепатитами: ХГВ — у 8, ХГВ + D — у 9, ХГС — у 5. Детям до 5 лет препарат назначался в суточной дозе 15–20 мг/кг, старше 5 лет — 10–15 мг/кг на ночь, курс лечения — от 3 до 6 месяцев. Контроль биохимических и ультразвуковых показателей проводился через 3, 6 и 12 месяцев. Через 3 месяца от момента назначения Урсосана у все больных отмечалось улучшение самочувствия, у 20 из 22 исчезал болевой синдром. У половины детей отмечалось уменьшение размеров печени и ее пальпаторной плотности. У 15 из 22 больных исчезла болезненность в точке желчного пузыря.

В сыворотке крови на 3–5 месяце лечения отмечалась положительная динамика по всем биохимическим

**Таблица 1.** Динамика биохимических показателей у детей с хроническими вирусными гепатитами, леченных Урсосаном

Показатель	До лечения	Во время лечения (3—5 мес)	Через 6 мес. после окончания лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	37,3 ± 0,9	21,2 ± 1,5**	18,1 ± 0,9
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	19,5 ± 0,6	11,1 ± 0,6**	9,2 ± 0,2*
АлАТ, мкмоль/л·час	3,77 ± 0,17	1,9 ± 0,2**	2,1 ± 0,5
ЩФ, мкмоль/л·час	9,5 ± 1,1	4,7 ± 0,32**	3,5 ± 0,5
γ-ГТП, Ед/л	115,3 ± 13,9	69,1 ± 7,8**	54 ± 6,5

\*\* —  $p < 0,001$ ; \* —  $p < 0,05$

показателям (таблица 1). Нормализация уровня билирубина и уменьшение активности ферментов холестаза были отмечены у всех 22 больных, цитолиза — у 17 больных.

По данным ультразвукового исследования, у 6 из 12 больных, у которых до лечения был обнаружен осадок в полости желчного пузыря, он полностью растворился, у других 6 больных — уменьшился в 2 раза. Среди 5 больных хроническим гепатитом и желчнокаменной болезнью на фоне лечения УДХК размеры камней уменьшились в 2 и более раза. Через 6 месяцев в половине случаев при УЗИ наблюдалось улучшение эхоструктуры печени.

Дима П., 13 лет, поступил в клинику с подозрением на хронический гепатит. Предъявляет жалобы на периодические боли в животе, при осмотре болезненность в точке желчного пузыря, легкая иктеричность склер, телеангиэктазии на лице, кистях, капиллярит на щеках. Печень плотной консистенции пальпируется на 2,5 см, селезенка — на 0,5 см ниже реберной дуги. В сыворотке крови содержание общего билирубина — 37 мкмоль/л, конъюгированного — 17 мкмоль/л, активность АлАТ — 4,0 мкмоль/л·час, ЩФ — 8,5 мкмоль/л·час, γ-ГТП — 96 Ед/л, обнаружены анти-НСV и РНК НСV. При УЗИ ткань печени равномерной повышенной эхогенности от 1/3 до 1/2. Желчный пузырь с загибом в области шейки, стенки не изменены, густой осадок, занимающий до 2/3 полости пузыря. Клинический диагноз: хронический гепатит С, низкая активность, слабовыраженный фиброз. Загиб и гипомоторная дискинезия желчного пузыря.

Назначен Урсосан по 2 капсулы (500 мг) из расчета 10 мг/кг 1 раз на ночь в течение 6 месяцев.

Через 3 месяца лечения исчезли боли в животе, сократились размеры печени при сохранении ее плотности. В сыворотке крови содержание общего билирубина — 24 мкмоль/л, конъюгированного — 15 мкмоль/л, АлАТ — 2,3 мкмоль/л·час, ЩФ — 4,3 мкмоль/л·час, γ-ГТП — 53 Ед/л. При УЗИ осадок занимал 1/2 полости желчного пузыря. Через 6 месяцев от начала приема УДХК ЩФ — 3,7 мкмоль/л·час, показатели билирубинового обмена и γ-ГТП нормализовались. При УЗИ установлено улучшение эхогенности ткани печени — слабое уплотнение до 1/3 максимальной высоты эхосигнала во всех отделах, осадок в полости желчного пузыря отсутствовал.

Таким образом, назначение Урсосана как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, приводит к клиническому и биохимическому эффекту, а также оказывает благоприятное действие на состояние ткани печени и желчного пузыря. Урсодезоксихолевая кислота должна считаться препаратом выбора в терапии синдрома холестаза при вирусных гепатитах.

## Литература:

- Болезни печени и желчевыводящих путей у детей. Под ред. Н. И. Нисевич — Л.: Медицина, 1981. — 384 с.
- Вербанов Г. Современные аспекты патогенеза, клинической картины и лечения холестаза // *Терапевт. арх.* — 1994. — Т. 66. — № 2. — С. 76—79.
- Максимова Л. А. Холестатический синдром при вирусном гепатите и других поражениях печени: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Рига, 1979. — 26 с.
- Соринсон С. И. Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб.: ТЕЗА, 1996. — 306 с.
- Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Чередниченко Т. В. Вирусные гепатиты у детей. — М., 1994. — 305 с.
- Corpechot C., Cardanel J. F., Hoang C. et al. Cholestatic viral hepatitis A in adults. Clinic, biological and histopathological study of 9 cases. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1994. — Vol. 18. — № 8—9. — P. 743—750.
- Diseases of the Liver and Biliary System in Children.* / Edited by D. A. Kelly-Oxford.: Blackwell Science, 1999. — 432 p.
- Gregory P. B. The demise of cortico steroid therapy for acute viral hepatitis // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 80. — P. 404—408.
- Ware A. J., Cuthber A., Shorey J. et al. A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 80. — P. 219—224.
- Kurtz W. Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the liver and gastrointestinal tract. — Freiburg, 1992. — 41 p.
- Leuschner U. Cholestasis liver diseases in adult. // *New aspects in hepatology anf gastroenterology: Falk Symposium № 108.* — Tbilisi, 1998. — P. 39—41.
- Leuschner U. Therapeutic approaches to complications of cholestasis (pruritus, vitamin deficiency, bone disease). // *Diseases of liver and the bile ducts. New aspects and clinical implications: Falk Symposium № 107.* — Prague, 1998. — P. 57—58.
- Leuschner U. Ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium № 68.* — Basel, 1992. — P. 46—47.
- Poupon R. Mechanism of hepatoprotection by UDCA. // *Pediatric cholestasis: novel approaches to treatment: Falk Symposium № 63* — Titisee / Black Forest, 1991. — P. 36.
- Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA). Treatment in chronic viral hepatitis. Edit. by G. P. van Berge Henegouwen — Freiburg, 1996. — 35 p.
- Fracchia M., Ferraris R., Petrarulo M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the mass of biliary lipids and alkaline phosphatase within the gallbladder in chronic cholestatic liver disease. // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium № 68* — Basel, 1992. — № 58.
- Setchell K. D., Balistreri W. F., Lin Q. et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in normal subjects and in patients with cholestatic liver disease: biotransformation by conjugation and urinary excretion. // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium № 68.* — Basel, 1992. — P. 37.
- Wang K. S., Monden M., Kanai T. et al. Cytoprotective effect of UDCA on 24-h hypothermic preservation of rat livers. // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium № 68.* — Basel, 1992. — P. 31.
- Gankina N. Y., Tsukanov V. V. The usage of ursofalk in chronic viral hepatitis C treatment. // *New aspects in hepatology anf gastroenterology: Falk Symposium № 108* — Tbilisi, 1998. — № 81.
- Geyvandova N. I., Yagoda A. V., Selesnyova N. D. et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) effect on in vitro interferon-alpha (IFN-α) production by mononuclear cells (MNC) of patients with chronic viral liver diseases. // *New aspects in hepatology anf gastroenterology. Falk Symposium № 108.* — Tbilisi, 1998. — № 90.
- Lirussi F., Beccarello A., Bortolato L., Okolicsanyi L. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in active cirrhosis and influence of hepatitis C virus (HCV) infection. // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium № 68.* — Basel, 1992. — № 121.
- Podda M. Ursodeoxycholic acid with and without interferon alphas: the treatment of chronic active hepatitis. // *Bile acids and immunology: Falk Symposium № 86* — Basel. — 1995. — P. 58.



# УРСОСАН®

урсодезоксихолевая кислота, капс. 0,25 г

**гепатопротектор  
антихолестатическое средство  
желчный литолитик**

П-№011698/01-2000 от 16.02.2000



**Надежная  
защита  
Вашей печени...**

- Растворяет холестериновые камни в желчном пузыре
- Защищает клетки печени от гепатотоксичных факторов
- Способствует быстрому разрешению внутрипеченочного холестаза
- Замедляет процессы старения и гибели гепатоцитов
- Обладает иммуномодулирующей активностью

 **PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Представительство в Москве:  
тел/факс: (095) 279-07-03, 279-56-05  
E-mail: [promedcs@sonet.ru](mailto:promedcs@sonet.ru)