

Лечение синдрома холестаза у детей с паренхиматозными гепатитами, конъюгационной желтухой и дискинезиями желчевыводящих путей

Идрисова Р.С., Досбаева Ж.Т.
Кафедра детских инфекций АГИУВ

Синдром холестаза является одним из наиболее частых синдромов поражения печени. Холестаз обусловлен задержкой желчи в желчевыводящих путях вследствие нарушения ее образования, экскреции и выведения вследствие патологического процесса на каком-то участке желчного тока (от гепатоцита до Фатерова соска). Ежедневно у человека непрерывно секретрируется 250-1000 мл желчи, в состав желчи входят вода, желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды [8]. Первичные желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах, затем они подвергаются трансформациям путем добавления гидроксильных групп и оксидации, что приводит к синтезированию более гидрофильных вторичных желчных кислот, это в свою очередь облегчает их экскрецию в двенадцатиперстную кишку.

Различают внепеченочный холестаз, который связан с обструкцией желчного и пузырного протоков и собственно внутрипеченочный холестаз, который вызван поражением паренхимы печени. Внутрипеченочный холестаз может быть вызван нарушением синтеза желчи, вследствие генетических дефектов ферментов и белков транспортеров, участвующих в синтезе компонентов желчи, т.е. наблюдается абсолютная недостаточность фермента. Также отмечают и относительную недостаточность ферментов, обусловленную снижением функции печени, связанной с незрелостью микросомальной системы, как это наблюдается у недоношенных и новорожденных детей, а также при желтухе на фоне различных инфекционных процессов, вторично вызывающих недостаточность функции печени.

Инфекционный холестаз чаще обуславливают гепатотропные вирусы, которые непосредственно поражают гепатоцит, например вирусные гепатиты А, В, С и дельта и т.д. Кроме того, холестаз может быть связан с поражением билиарной системы и желчных протоков. В свою очередь поражение желчных протоков может быть результатом генетической патологии, например, билиарная атерзия или синдром Аллагилля. Кроме того, желчные протоки могут быть мишенью вирусов (цитомегаловирус и др. герпес-вирусы), паразитов, простейших, хламидий и бактерий. Также в поражении билиарной системы могут играть роль аутоиммунные факторы [10].

Внутрипеченочный холестаз обусловлен накоплением гидрофобных желчных кислот (ГЖК), что является основным фактором поражения печени, вызывая некроз и апоптоз гепатоцитов. Кроме того, системная циркуляция ГЖК может вызывать поражение эндотелия и канальцевого эпителия почек, что объясняет развитие почечной недостаточности у больных с обструкцией желчных протоков.

В лечении холестатических заболеваний печени большое внимание уделяется определению причины холестаза, т.е. этиотропной терапии. В частности, противовирусная терапия при вирусных гепатитах, устранение обтурации желчных протоков при желчекаменной болезни и т.д. В то же время, в ряде случаев точный этиологический фактор не известен или не разработана специфическая терапия. Поэтому важное значение имеет патогенетическое лечение, направленное на улучшение тока желчи, что препятствует накоплению гидрофобных желчных кислот. Препараты

Паренхиматозды гепатит, конъюгациялық сарғыштануы және өт шығару жолдарының дискинезиясы бар балалардағы холестаз синдромын емдеу.

Идрисова Р.С., Досбаева Ж.Т.

Алматы мемлекеттік дәрігерлер білімін жетілдіру институты

Урсодезоксихоли қышқылы (Урсосан) дәрілік затының тиімділігіне жүргізілген зерттеу оның айқын антихолестаздық және гепатопротекторлық әсері бар екенін көрсетті. Вирустық гепатит А – ның холестатикалық түрімен ауыратын балаларда урсосанды қолданғанда, негізгі еммен салыстырғанда 5 күнге ертерек сарғыштану жойылып, бауырдың өлімдері қалпына келіп, жалпы және тікелей билирубин деңгейі төмендеген. Нәрестелердің конъюгациялық сарғыштануы кезінде гепатопротекторлық және иммуномодуляторлық әсері айқын байқалды. ӨШЖД гипертониялық түрінде урсосан қабылдау кезінде балалардың тәбеті ашылып, оң жақ қабырға астындағы ауыру сезімі жойылды.

Лечение синдрома холестаза у детей с паренхиматозными гепатитами, конъюгационной желтухой и дискинезиями желчевыводящих путей.

Проведенный анализ эффективности препарата урсодезоксихолиевой кислоты (Урсосана) показал, что он обладает выраженным антихолестатическим и гепатопротекторным действием. У детей с холестатической формой вирусного гепатита А, при применении урсосана по сравнению с базисной терапией на 5 дней быстрее купировалась желтуха, нормализовались размеры печени и снижился уровень общего и прямого билирубина. При конъюгационной желтухе новорожденных отчетливо проявилось гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие урсосана. При ДЖВП по гипертоническому типу на фоне урсосана у детей повысился аппетит и купировался болевой синдром в правом подреберье.

Treatment of Cholestasis syndrome in children with hepatitis, conjugative jaundice and dyskinetic disorder of cholic ducts.

Idrisova R.S., Dosbaeva Zh.T.

Almaty State Institute for post-graduate studies for doctors

Analysis of effectivity of the use of Ursodeoxycholic acid (Ursosan) showed its deep anticholstatic and hepatoprotective properties. Children with cholestatic form viral hepatitis A on the ursosan therapy basics therapy in comparison with those on basics therapy showed faster normalization of liver size, bilirubin levels (indirect, direct) and reduction of jaundice. It was shown legible hepatoprotective and immune modulator effects of Ursodeoxycholic acid on conjugative jaundice in newborns. Patients with hyperkinetic dyskinesia of cholic ducts (treated with Ursosan) also had reduction of local pain and normalization of appetites.

урсодезоксихолевой кислоты, к которым относят также и урсосан, обладает как холеретическим свойством, так и способствует повышению гидрофильности желчи, что облегчает её экскрецию в тонкий кишечник и последующую элиминацию, тем самым, снижая уровень гидрофобных желчных кислот.[1, 7, 8, 11]

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) была обнаружена в желчи бурого медведя (что нашло отражение в ее

названии: урсус-медведь) 100 лет назад и в китайской и японской медицине применялась на протяжении многих веков. УДХК всасывается посредством неионной пассивной диффузии проксимальном отделе тощей кишки и с помощью активного транспорта в подвздошной кишке. До 96-99% препарата связывается с белками сыворотки крови. Эффективность УДХК зависит больше от ее концентрации в желчи, чем в плазме.

К основным механизмам действия УДХК относят: антихолестатический, цитопротективный, гипохолестеринемический, литолитический, иммуномодулирующий, антиапоптотический.

В последнее десятилетие принципиально пересмотрены взгляды на роль и механизмы терапевтического влияния УДХК в организме человека. Благодаря расшифровке ряда механизмов действия на молекулярном уровне, показания к клиническому применению препаратов на основе УДХК эволюционировали от средства для исключительно химической литотрипсии при холестериновом калькулезе, до базового препарата для лечения первичного билиарного цирроза и важной составляющей комплексной гепатопротекторной терапии при хронических диффузных заболеваниях печени. Сегодня УДХК рассматривается как эндогенный гепатопротектор, непосредственно принимающий участие в регуляции метаболических процессов в гепатоцитах как физиологическая субстанция организма человека [1, 2, 7, 9].

Результаты собственных исследований. Нами проанализирован собственный опыт применения УДХК у детей различных возрастов. Под наблюдением было 55 детей. В зависимости от клинического диагноза они были разделены на 3 группы: 1 группа – дети с вирусным гепатитом А, желтушная форма – 22 ребенка. Из них 14 детей получали базисную терапию и урсосан (средний возраст 9,8±3,4 лет; 8 мальчиков и 6 девочек), а 6 детей – базисную терапию и холасас (средний возраст 9,8±2,8 лет; 3 мальчика и 3 девочки). Вторую группу составили новорожденные дети (20 человек), средний возраст 33±11,4 дня, 12 мальчиков и 8 девочек, с конъюгационной желтухой новорожденных на фоне различных вирусных и бактериальных инфекций. Среди детей второй группы 13 получили урсосан, а 7 стандартную противомикробную и дезинтоксикационную терапию. А в третью группу вошли дети с дискинезией желче-выводящих путей (ЖВП), средний возраст 2,3±1,1 года, 8 мальчиков и 9 девочек; из них 9 детей получили урсосан, а 8 – витаминотерапию на фоне диеты.

Дети первой группы с ВГА получали базисную терапию и урсосан или холасас 10-14 дней в стационаре, а далее им рекомендовали продолжить лечение дома. Дети второй группы получали урсосан в течении 10 дней в стационаре, а далее дома до 1 месяца. Дети с дискинезией ЖВП получали урсосан или витаминотерапию 14 дней в стационаре, с рекомендацией пить урсосан дома еще 2 недели.

Всем детям с вирусным гепатитом проводили полное биохимическое обследование: билирубин общий и прямой (норма общего билирубина до 20 мкмоль/л), АЛТ (норма до 0,68 мккат/л), АСТ (до 0,62 мккат/л), щелочная фосфатаза (норма до 4 мккат/л). Клинические симптомы оцениваются по степени выраженности по 5 бальной шкале и в днях. Согласно шкале в 5 баллов оценивается резко выраженный субъективный симптом, наблюдаемый постоянно, без тенденции к уменьшению; в 4 балла

– симптом резко выраженный с тенденцией к уменьшению; 3 балла – умеренно выраженный, 2 балла слабо, но постоянно выраженный, 1 балл – очень слабо и непостоянно выраженный; 0 баллов – отсутствие симптомов.

Как видно из таблицы 1 на фоне применения урсосана достоверно быстрее купировались симптомы желтухи (в среднем на 5 дней) и нормализовывались размеры печени (в среднем на 4 дня раньше). Симптомы же острого периода, потемнение мочи, снижение аппетита, тошнота, тяжесть в правом подреберье достоверно по группам в зависимости от терапии не отличались.

В таблице 2 представлена характеристика клинических и биохимических показателей у детей с острым вирусным гепатитом А, желтушная форма, с выраженным холестазом. Как видно из таблицы 2, уровень билирубина при ВГА до лечения в группах получавших базисную терапию и урсосан и базисную терапию и холасас был сравнимый. После 10-14 дней лечения в группе урсосана уровень билирубина снизился до 25,8±6,5 мкмоль/л, а в группе базисной терапии – до 37±3,8 мкмоль/л, что достоверно

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов ВГА на фоне лечения урсосаном и базисной терапией (дни)

Клинические симптомы	Средняя продолжительность симптомов в группе УДХК (дни)	Средняя продолжительность симптомов в группе базисной терапии (дни)
Темная моча	4,5±0,89	4,9±0,8
Снижение аппетита	5,6±1,7	5,5±2
Тошнота и слабость	4,8±0,7	5±0,7
Тяжесть в правом подреберье	10,2±2,1	12,5±3,1
Желтуха	9,2±4,1*	14,2±3,4*
Увеличение размеров печени	21,2±2,7*	26,4±2*

*P < 0,1

Таблица 2. Показатели биохимических анализов при ВГА в динамике в группе УДХК и другой анти-холестатической терапии.

Показатели	Базисная терапия +УДХК		Базисная терапия+холасас	
	До лечения	после	До лечения	после
Билирубин общ.	134,2±50,26	25,8±6,5*	129,4±48,3	37±3,8*
Билирубин прямой	103,74±41,8	10,6±8,0	95,74±41,8	11±4,3
АЛТ	22,9±11,8	1,2±0,48	15,9±9	1,34±0,42
АСТ	11,3±5	0,71±0,32	10,3±1,9	0,94±0,47
ЩФ	28,2±5,3	7,2±3,1*	27,8±5,4	9,1±5*
Желтуха (степень по 5 бальной шкале)	2,6±0,8	0,19±0,9	2,2±0,4	0,25±0,4
Тяжесть в правом подреберье (степень по 5 бальной шкале)	5±0,8	1±0,9	4,7±0,9	1,4±0,9
Снижение аппетита (степень по 5 бальной шкале)	4,21±0,7	1,81±0,9	4,45±0,75	1,9±0,9

*P < 0,05

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели у новорожденных с конъюгационными желтухами на фоне инфекционной патологии

Показатели	Группа УДХК n=13		Стандартная терапия, n=7	
	До лечения	после	До лечения	после
Билирубин общ.	161,15±66,8	79,6±41,9**	146,15±66,8	99,6±41,9**
Билирубин прямой	11,5±4,3	17,6±8,0	9,5±4,3	21,6±6,7
АЛТ	0,68±0,33	0,34±0,08	0,64±0,33	0,4±0,08
АСТ	0,48±0,33	0,27±0,1	0,45±0,33	0,21±0,1
ЩФ	18,2±4,3	10,2±3,3*	18,2±4,3	12,2±3,3
Желтуха (дни)	4,2±0,3*	1,5±0,3**	4,2±0,3	2,5±0,3**
Срыгивание	2,3±1,2	0,4±0,9	2,3±1,2	0,4±0,9
Лимфоадено-патия	4,5±1,2*	1,2±0,2	4,5±1,2*	2,2±0,2**
Размеров печени (% от нормы)	25,6±2,2 %*	5,3±1,2%	24,6±2,2 %*	8,3±1,6%**

*p < 0,05 – внутри группы; ** p < 0,05 – между группами по препаратам

($p=0,05$) выше. Также в сравниваемых группах после лечения различался уровень ЩФ, после применения урсосана он был достоверно ниже, $7,2\pm 3,1$ и $9,1\pm 5$ соответственно ($p=0,045$).

Таким образом, терапия урсосаном (УДХК) сопровождается достоверно более выраженным эффектом при синдроме холестаза, что подтверждается снижением уровня билирубина и ЩФ. В то же время отсутствие существенных различий по уровню АЛТ и АСТ подтверждает наличие гепатопротективного эффекта обоих препаратов, как УДХК, так и холосаса, являющегося экстрактом плодов шиповника.

В таблице 3 представлены данные клиники и биохимических показателей у новорожденных с конъюгационными желтухами, обусловленным, вероятнее всего, функциональным дефицитом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) на фоне внутриутробных инфекций (ВУИ) и респираторных заболеваний. Этот фермент – УДФГТ – играет ключевую роль в конъюгации билирубина. В данном случае преобладал несвязанный (непрямой билирубин), который оказывает выраженное токсическое действие на ЦНС. Остальные показатели (АЛТ, АСТ) были либо в норме, либо субнормальными. Все дети в возрасте от 14 до 40 дней поступали с жалобами на повышение температуры тела, жар, респираторные симптомы и желтуху. У 10 детей (7 основной группы и 3 контрольной) были маркеры цитомегаловирусной инфекции (ИФА анализы позитивные на IgG, IgM к ЦМВ).

Эффективность урсосана при конъюгационной желтухе обусловлена его гепатопротективным действием. После 10 дней приема урсосана в дополнение к стандартной противомикробной терапии (антибиотики, ацикловир), который давался всем 13 детям, произошло достоверное снижение уровня билирубина более чем в 2 раза ($p=0,02$), но он остался выше нормы у всех детей ($161,15\pm 66,8$ и $79,6\pm 41,9$ мкмоль/л до и после лечения). Также применение урсосана значительно снизило лимфоаденопатию и размеры печени.

Таким образом, у детей с конъюгационной желтухой на фоне внутриутробной инфекции отмечается положительное воздействие урсосана на холестаз и общеклинические показатели. Однако основную роль при лечении этой категории больных играет этиотропная терапия, в т.ч. применение ацикловира.

В группе получавшей стандартную противомикробную терапию и дезинтоксикацию по показаниям, уровень билирубина также достоверно снизился ($146,15\pm 66,8$ и $99,6\pm 41,9$ мкмоль/л соответственно, $p=0,01$), как и показатели ЩФ, размеры печени и лимфоаденопатия. Но при этом после 14 дней терапии эти показатели были достоверно выше, чем при применении урсосана (группа УДХК - $79,6\pm 41,9$ и группа контроля - $99,6\pm 41,9$ мкмоль/л, $p=0,03$).

На фоне лечения урсосаном значительно уменьшились желтуха ($1,4\pm 0,3$ против $2,5\pm 0,3$ балла), гепатомегалия ($5,3\pm 1,2$ % против $8,3\pm 0,31,6$ % от нормы) и лимфоаденопатия ($1,2\pm 0,2$ против $2,2\pm 0,2$ балла), что нельзя сказать про детей получивших стандартную терапию.

Всем детям было рекомендовано продолжить прием урсосана в течении 1 месяца после выписки, а затем сдать биохимический анализ крови по месту жительства. Через 21 после выписки мы обзвонили по телефону всех детей и выяснили, что уровень билирубина у детей получивших урсосан у них не превышал 30 мкмоль/л, у непрямой билирубин составлял менее половины, в то время как у детей со стандартной терапией он был выше 30 мкмоль/л.

Последнюю группу наблюдения составили дети дискинезиями желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипертоническому типу на фоне неврологической патологии (ДЦП, с синдромом вегето-сосудистой дистонии). Они наблюдались амбулаторно. В таблице 4 представлены клиничко-лабораторные данные этих детей. У всех 9 детей получивших урсосан в динамике через 3 недели улучшился аппетит, исчезла диспепсия, уменьшилась выраженность приступообразных болей в правом подреберье и значительно улучшилась картина УЗИ желчевыводящих путей. У детей получивших лишь рекомендации по питанию (ограничение жирного, жаренного, консервантов) и витаминотерапию динамика бала достоверно хуже.

Таким образом, урсосан оказывает положительное действие у детей с дискинезиями желчевыводящих путей, что обусловлено, прежде всего, холеретическим свойством.

Заключение

Проведенный анализ эффективности препарата УДХК Урсосана показал, что он обладает выраженным антихолестатическим и гепатопротекторным действием. Так, у детей с холестатической формой ВГА, при применении урсосана значительно быстрее купировалась желтуха (в среднем на 5 дней), нормализовались размеры печени (в среднем на 5 дней быстрее) и снижался уровень общего и прямого билирубина (после лечения был в на 10 мкмоль/л в среднем ниже).

При конъюгационной желтухе новорожденных отчетливо проявилось гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие урсосана. На фоне приема УДХК практически нормализовался уровень общего и непрямого билирубина, значительно снизилась лимфоаденопатия и уменьшились размеры печени. При ДЖВП по гипертоническому типу дети на фоне урсосана дети стали более спокойными (при одинаковой неврологической терапии), повысился аппетит и купировался болевой синдром в правом подреберье.

Таким образом, Урсосан, как препарат УДХК, является эндогенным гепатопротектором, непосредственно принимающим участие в регуляции и нормализации метаболи-

Таблица 4. Показатели холестатического синдрома у детей с дискинезией ЖВП по гипертоническому типу

Показатели	Группа УДХК		Диета и витаминотерапия	
	До лечения	после	До лечения	после
Билирубин общ.	17,2±5,26	7±6,5*	18,4±48,3	15±3,8*
Билирубин прямой	3,74±1,8	3,6±8,0	5,74±41,8	3±4,3
АЛТ	0,45±0,8	0,27±0,48	0,4±0,2	0,34±0,42
АСТ	0,3±5	0,11±0,32	0,3±0,2	0,23±0,07
УЗИ печень и ЖВП	Множество сдвоенных сигналов в печени и застой в желчном пузыре у 8 из 9 детей	Единичные сдвоенные сигналы в печени, отсутствие остаточной желчи в пузыре в 100 %	Множество сдвоенных сигналов в печени и застой в желчном пузыре у 7 из 8 детей	Некоторое снижение гиперэхогенности в печени, остаточная желчь в желчном пузыре у 6 из 8 детей
Приступообразные боли в животе	3,7±0,8	0,5±0,9	1,7±0,9	1,4±0,9
Гиперактивность	4,2±1,8	2,4±0,8	4,5±1,3	3,2±0,8
Снижение аппетита	2,21±0,7	0,8±0,2*	2,45±0,75	1,9±0,9*

* $P<0,05$

ческих процессов в гепатоцитах как физиологическая субстанция организма человека [1, 2, 7, 8, 9]. Физиологичность есть приоритетная характеристика гепатопротектора УДХК – третичной желчной кислоты, составляющая 1-5% пула этих кислот в организме человека. Однако молекулярная формула (C₂₄H₄O₄) и особенности ее стереоконфигурации (гидроксильная группа С-7 находится в b-позиции) обуславливают наибольшую полярность и гидрофильность молекулы, а также полное отсутствие токсичности по отношению к клеткам организма. В организме человека УДХК выполняет регуляторную роль и в определенной мере отвечает за гепатопротекцию [8, 9, 10, 11, 12].

Литература

1. Буеверов А.О. *Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 28-34.*
2. Губерариц Н.Б. *Внутрипеченочный холестаза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 13-18.*
3. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В. и соавт. *Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 6. – С. 18-23.*
4. *Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. – М., 2003. – 22 с.*
5. Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей, Москва, Гэотар-мед, 2001, с.259.*
6. Шадрин О.Г. *Затяжная конъюгационная желтуха у новорожденных. Материалы педиатрической конференции. www.health-ua.com.*
7. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: перевод с англ./под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Гэотар медицина, 1999. - 864 с.*
8. Larazidis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. *Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35. – P. 134-136.*
9. Paumgartner G., Beuers U. *Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 525-531.*
10. Paumgartner G. *Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases / Cholestatic Liver Disease, 2004. – 111 p.*
11. Perez MJ, Briz O. *Bile acid-induced cell injury and protection, World J Gastroenterology 2009, 15(14):11677-1689.*