

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 3

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосьина (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127, 84981 – по каталогу
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2015

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>В.Г. Румянцев, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов</i> Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит С: терапевтическая стратегия.....	3
<i>Е.В. Голованова</i> Современные аспекты лечения больных с аутоиммунными заболеваниями печени	9
<i>С.В. Кияшко, З.Ш. Миннуллина, К.С. Макарова, Р.Г. Сайфутдинов</i> Метод определения желчных кислот в сыворотке крови человека	16
<i>Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков</i> Комплексная эластография печени: алгоритм выбора методики при диффузных заболеваниях печени.....	19
<i>Н.Б. Горькова, О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, И.Х. Сытдыков</i> К вопросу о диагностике хронической абдоминальной ишемической болезни (Клинические наблюдения)	26
<i>Т.В. Потапова, К.Д. Ермоленко, А.А. Яковлев</i> Применение препарата «Стопдиар» при лечении больных с острыми кишечными инфекциями	31
Школа клинициста	36

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 3

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>V.G. Rumyantsev, A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov</i> Inflammatory bowel diseases and chronic hepatitis C: therapeutic strategy	3
<i>Ye.V. Golovanova</i> Up-to-date treatment aspects of autoimmune liver diseases.....	9
<i>S. V. Kiyashko, Z. S. Minnullina, K. S. Makarova, R. G. Sayfutdinov</i> Serum bile acid assessment method in humans	16
<i>T.G. Morozova, A.V. Borsukov</i> Comprehensive liver elastography: technique choice algorithm at diffuse liver diseases	19
<i>N.B. Gorkova, O.A. Rubanenko, O.V. Fatenkov, I.Kh. Sytdykov</i> Chronic abdominal ischemic disease (<i>Clinical cases</i>)	26
<i>T.V. Potapova, K.D. Ermolenko, A.A. Yakovlev</i> Stopdiar in treatment of acute intestinal infections.....	31
Tutorial for clinician.....	36

Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит С: терапевтическая стратегия

В.Г. Румянцев¹, А.О. Бугверов², П.О. Богомолов³

¹ ООО «Он Клиник-Элит (БИО)»

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Румянцев Виталий Григорьевич — доктор медицинских наук, главный врач ООО «Он Клиник-Элит (БИО)».

Контактная информация: vitaru52@yandex.ru; тел.: (495) 229-19-78

Бугверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия»

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Цель обзора. Оценить эффективность и безопасность лечения больных с *воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК)* в сочетании с *хроническим гепатитом С (ХГС)*.

Основные положения. Анализируя литературные источники разных лет, можно прийти к заключению об эффективности интерферона- α у больных с активным ХГС, страдающих ВЗК. Применение интерферона- α обеспечивает результаты, ожидаемые в общей популяции. Тем не менее, противовирусная терапия способна вызвать обострение ВЗК. Противовирусное лечение может быть рекомендовано только при стабильном течении ВЗК и при условии регулярного контроля активности заболевания. Суммируя данные об иммуносупрессивной терапии ВЗК, можно констатировать низкий риск реактивации HCV-инфекции, который связан с использованием кортикостероидов и тиопуринов. Их длительное применение, несмотря на снижение активности аминотрансфераз и уменьшение воспаления в печени, может сопровождаться высокой вирусемией и прогрессированием фиброза.

Выводы. Лечение кортикостероидами и тиопуринами у больных ХГС должно осуществляться с осторожностью под контролем показателей вирусной нагрузки. Предусматривается выполнение биопсии печени каждые 3 года.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, хронический гепатит С, лечение, безопасность.

Inflammatory bowel diseases and chronic hepatitis C: therapeutic strategy

V.G. Rumyantsev, A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov

The aim of review. To estimate efficacy and safety of treatment of *inflammatory bowel diseases (IBD)* at combination to *chronic hepatitis C (CHC)*.

Summary. Analysis of publications of different years shows efficacy of interferon- α at active CHC in patients with coexisting IBD. Application of interferon- α provides similar results as for general population. Nevertheless, antiviral therapy is capable to cause relapse of IBD. Antiviral treatment can be recommended only at stable course of IBD and under regular control of disease activity. Summarizing data on immunosuppressive therapy of IBD, it is possible to ascertain low risk of HCV-infection reactivation which is related to application of corticosteroids and thiopurines. Long-term application of these drugs, despite of decrease of aminotransferase activity and reduction of liver inflammation, can be accompanied by high viremia and fibrosis progression.

Conclusions. Treatment by corticosteroids and thiopurines at CHC should be carried out carefully under control of viral load. Liver biopsy should be done once every 3 years.

Key words: inflammatory bowel diseases, chronic hepatitis C, treatment, safety.

Как известно, распространенность хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), составляет от 0,5 до 2%. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) она встречается с такой же частотой, что и в общей популяции [23], однако в ряде публикаций констатируется 2–3-кратное превышение, требующее объяснения. Так, в проведенном F. Londo и соавт. исследовании маркеры HCV-инфекции выявлены у 5,98% больных с ВЗК [21]. В другой работе сообщается о преобладании хронической HCV-инфекции не у всех больных ВЗК, а только при болезни Крона у лиц моложе 50 лет (6,8% против 1,9%, $p=0,01$) [4]. Несмотря на относительную редкость подобного сочетания, проблемы, возникающие в ходе лечения таких больных, мало изучены и нуждаются в тщательном анализе.

В качестве основного механизма повреждения печени при HCV-инфекции рассматривается иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Инфицирование HCV приводит к хронической инфекции в 55–85% случаев, при этом риск максимален при латентных (безжелтушных) формах болезни [6, 14]. При хронизации HCV-инфекции в ее острую фазу не наблюдается активный вирусспецифический CD4+ Т-клеточный ответ, отмечается преобладание Т-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов. Подобный иммунный ответ характерен и для язвенного колита [11]. Считается, что вирус способен влиять на процесс активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами.

Учитывая реальную возможность излечения больных с HCV-инфекцией, любой такой пациент должен рассматриваться в каче-

стве потенциального кандидата на противовирусную терапию. Однако особенности естественного течения HCV-инфекции свидетельствуют об относительно невысоком риске прогрессирования хронического гепатита С (ХГС) до стадии цирроза печени, что позволяет выделять пациентов с неблагоприятным течением заболевания как первоочередных кандидатов на лечение. Таким образом, противовирусное лечение в первую очередь должно назначаться пациентам с признаками прогрессирующего фиброза печени.

Зарегистрированные в настоящее время в России лекарственные средства для лечения больных ХГС представлены стандартным и пегилированным интерфероном- α , рибавирином, телупревирином и симепревирином. Три последних относятся к препаратам прямого противовирусного действия, при этом перспективы дальнейшего применения остаются только у симепревира. В 2015–2016 гг. ожидается регистрация безинтерфероновых схем, однако в силу преимущественно экономических причин двойная терапия интерфероном- α и рибавирином еще долго будет оставаться основным методом лечения ХГС.

Длительность лечения зависит от генотипа вируса и первоначального ответа. Так, длительность стандартной двойной терапии (пегинтерферон- α и рибавирин) больных с 1-м генотипом HCV составляет 48 нед. К противопоказаниям для назначения стандартной терапии относятся тяжелые сопутствующие заболевания, возраст моложе 2 лет, аутоиммунный гепатит, неконтролируемые депрессия и заболевания щитовидной железы, беременность и невозможность эффективной контрацепции, гиперчувствительность

к препаратам для лечения инфекции [14].

Воспалительные заболевания кишечника и интерферон- α

В отношении риска применения интерферона- α при ВЗК полной ясности нет. Одни авторы полагают, что интерферон- α может оказать благоприятное влияние на течение язвенного колита [30, 31, 44], другие, напротив, сообщают об обострениях заболевания и даже случаях возникновения ВЗК на фоне интерферонотерапии [17, 27, 28, 48, 50, 51]. Высказываются и нейтральные суждения. Н. Tilg и соавт. провели пилотное исследование, в котором применили низкие дозы пегинтерферона- $\alpha 2b$ (0,5–1 мкг/кг еженедельно в течение 12 нед) у 60 больных язвенным колитом в активной фазе [45]. Авторы не выявили нарастания частоты и выраженности побочных эффектов по сравнению с общей популяцией, как и какого-либо влияния на течение язвенного колита. В обзоре, включавшем 3 проспективных исследования интерферонов α и β при язвенном колите, также не обнаружено негативного влияния терапии на течение язвенного колита [40]. Однако следует отметить, что в указанных исследованиях использовались дозы ниже тех, что применяются для лечения HCV-инфекции. Столь различные результаты можно объяснить дозозависимым эффектом интерферонов.

Анализируя источники литературы разных лет, можно заключить, что если пациент с ВЗК нуждается в лечении HCV-инфекции, то применение интерферона- α с высокой степенью вероятности будет эффективно и безопасно. S. Bargiggia и соавт. [3] приводят

результаты исследования случай-контроль у 21 больного с ВЗК и ХГС, которые получали монотерапию интерфероном- α , в сравнении с контролем без ВЗК. Эффективность была одинакова с подтвержденным устойчивым ответом 24% против 18%. Не было различий в частоте нежелательных явлений. Т.М. Scherzger и соавт. в проспективном исследовании оценили результаты лечения пегинтерфероном- α и рибавирином 11 пациентов с болезнью Крона и ХГС [39]. Результаты были аналогичны полученным у лиц без болезни Крона, но у 6 больных из-за нарастания активности заболевания были вынуждены усилить терапию кортикостероидами, месалазином и антибиотиками. Скудность литературных сведений может быть объяснена тем, что больные с ВЗК в дальнейшем исключались из больших проспективных исследований по лечению HCV-инфекции.

Хотя контролируемые исследования не выявили повышенного риска ухудшения течения язвенного колита на фоне терапии интерфероном- α , сообщаемые случаи впервые возникшего заболевания и обострений уже установленного настораживают. Соотношение риск/польза для лечения ХГС при ВЗК должны оцениваться индивидуально. В идеале только больные со стабильным течением ВЗК должны рассматриваться для лечения HCV-инфекции при условии регулярного контроля симптоматики.

Иммуносупрессия и риск реактивации HCV-инфекции

При ХГС, в отличие от ХГВ, уровень виремии не определяет скорость прогрессирования воспалительного процесса и фиброгенеза [1, 7, 25]. Поэтому важно определиться с понятием реактивации HCV-инфекции. Большинство исследователей соглашаются с Р. Mahale, подразумевающим под реактивацией 3-кратное повышение

активности АлАТ в сочетании с повышением концентрации HCV РНК не менее, чем на 1 Ig МЕ/мл, т. е. в 10 раз от исходного уровня [8, 24, 26, 47, 54].

Данных по реактивации HCV-инфекции при ВЗК немногочисленны, в связи с чем представляется оправданным оценить риск этого события на фоне иммуносупрессии при лечении онкологических заболеваний. Анализируя литературные источники, можно определить общую частоту реактивации как незначительную. D. Ennishi и соавт. проанализировали результаты обследования 553 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой (131 HCV-позитивные и 422 – HCV-негативные), получавших лечение по схеме RCHOP [10]. Клинически выраженная гепатотоксичность у HCV-позитивных больных наблюдалась в 27% случаев, у HCV-негативных – в 3%. В процессе химиотерапии наблюдалось достоверное повышение уровня виремии, хотя общая и 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группах достоверно не различались.

В другом исследовании реактивация наблюдалась лишь у 33 (11%) из 308 больных, получавших аналогичное лечение [26]. Чаще всего данное событие отмечено на фоне комбинации ритуксимаба с высокими дозами преднизолона [9]. Кумулятивное действие указанных препаратов, вероятно, объясняется тем, что оба способствуют репликации HCV: ритуксимаб вследствие подавления продукции антител [41], а преднизолон из-за активации проникновения вирусных частиц в гепатоциты как результата гиперэкспрессии специфических рецепторов на их мембранах [53].

Опубликованы 2 работы, демонстрирующие влияние иммуносупрессии на HCV-инфекцию у больных с ВЗК. В исследовании, выполненном в Италии, в котором фигурировали 60 больных с HCV-инфекцией, 10 человек получали иммуносупрессивную терапию и лишь у 1 обнаружено увеличение

вирусной нагрузки и возрастные активности АлАТ [29]. В испанском исследовании наблюдали 74 больных с маркерами HCV-инфекции. Отклонения от нормы показателей так называемых печеночных проб отмечены у 8 (15,7%) из 51 HCV РНК-позитивных пациентов, при этом у одного из них развилась печеночная недостаточность [22].

Любопытен парадоксальный факт, связанный с кортикостероидами. Назначение последних ведет к повышению виремии, но ассоциируется со снижением активности воспаления в печени и активности трансаминаз. Однако у больных после трансплантации почки это сочеталось с ускорением прогрессирования фиброза [49, 55]. На этом основании G.R. Foster и A.N.S. Nkhama считают, что больным ХГС кортикостероиды следует назначать с особой осторожностью, а нормализацию показателей активности трансаминаз на фоне их применения нельзя интерпретировать позитивно [12]. Вероятно, для этого феномена характерна также зависимость от дозы кортикостероидов. Недавно опубликовано исследование по влиянию стероидов на естественное течение ХГС у 28 больных, получавших в течение 6 мес более преднизолон в малых дозах (менее 30 мг в сутки) с азатиоприном или без него [38]. По наблюдению авторов, активность трансаминаз у этих пациентов снижалась первые 3 мес, уровень виремии возрастал несущественно, прогрессирования фиброза не отмечено.

Не было исследований, прямо адресованных оценке влияния преднизолона у больных с ВЗК и HCV-инфекцией. Однако документированы 2 случая у пациентов с иной патологией, когда преднизолон был назначен сразу после достижения устойчивого вирусологического ответа, что привело к появлению HCV РНК в сыворотке крови [20].

Таким образом, преднизолон следует назначать с осторожностью после завершения лечения

по поводу ХГС из-за опасности обострения заболевания печени. Видимо, лучше избегать кортикостероидов больным с ВЗК в сочетании с ХГС. Вместе с тем возникает вопрос: был ли в упомянутых случаях верифицирован устойчивый ответ, который ассоциируется с полной элиминацией HCV-инфекции?

Как полагают, клинические эффекты, ожидаемые при назначении преднизолона, можно получить и от тиопуринов. С учетом возможного прогрессирования фиброза дозу тиопуринов нужно минимизировать или, по возможности, их отменить. Больным с ВЗК и хронической HCV-инфекцией, получающих длительное лечение азатиоприном, целесообразно проводить пункционную биопсию печени каждые 3 года [12]. Подтвержденные результатами гистологического исследования биоптатов прогрессирование фиброза актуализирует вопрос изменения схемы лечения больных с ВЗК.

Инфликсимаб, цертолизумаб и адалимумаб снижают активность воспаления посредством подавления фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который играет определенную роль в патогенезе ХГС. Повышенный уровень ФНО- α является отрицательным предиктором ответа на лечение больных с HCV-инфекцией, потому можно предположить, что блокада этого цитокина потенциально полезна [13, 46]. Уровень ФНО- α коррелирует с уровнем сывороточных трансаминаз, гистологической активностью и выраженностью фиброза, но не с уровнем РНК или генотипом вируса [32, 56]. Однако лабораторные исследования показали, что ядерный белок HCV потенциально ингибирует опосредованный ФНО- α сигнальный путь апоптоза, предоставляя селективное преимущество для репликации HCV и уклонения от защитных противовирусных механизмов [37].

Таким образом, наряду с позитивными, вполне вероятны и негативные эффекты. Глубокое подавление ФНО- α может препятствовать

противовирусной терапии и ухудшать течение HCV-инфекции.

Ответ на эти вопросы может быть получен только из клинического опыта. В рандомизированном контролируемом испытании в лечении ХГС, наряду с интерфероном- α и рибавирином использовали анти-ФНО- α – этанерцепт [52]. Побочные эффекты терапии наблюдались реже в основной группе по сравнению с контролем. Таким образом, получены доказательства концепции, что этанерцепт может восстанавливать ФНО- α -индуцированное нарушение функционирования CD4+ клеток и тем самым потенцировать противовирусные эффекты комбинации интерферона- α и рибавирина.

В другом исследовании у больных, получавших анти-ФНО- α (21 человек принимал этанерцепт, 3 – инфликсимаб) не было отмечено влияния на ферменты печени и вирусную нагрузку [33]. Информация о безопасности анти-ФНО- α у больных с ВЗК и ХГС весьма ограничена и представлена преимущественно отдельными клиническими наблюдениями [5]. Однако опубликованы результаты обследования 216 больных с HCV-инфекцией, получивших более 1 курса анти-ФНО- α с периодом наблюдения в среднем 1,2 года [34]. Сообщается лишь о 3 случаях прекращения терапии вследствие обострения заболевания печени. В целом ингибиторы ФНО- α не приводили к повышению уровня трансаминаз или вирусной нагрузки при краткосрочных курсах у больных ХГС.

Следовательно, наличие HCV-инфекции не служит противопоказанием для лечения анти-ФНО- α , за исключением, вероятно, пациентов на стадии цирроза печени. В этом случае соотношение польза – риск нужно оценивать индивидуально. Сообщается о двух случаях назначения рассматриваемых препаратов (этанерцепта и инфликсимаба), и в обоих побочных эффектов не отмечено [2, 37].

Суммируя данные об анти-ФНО- α и иной иммуносупрессивной терапии у больных с ВЗК и HCV, можно констатировать очень низкий риск реактивации HCV-инфекции [15, 36]. В этом случае вряд ли необходим универсальный скрининг перед началом терапии. Только при обнаружении анти-HCV необходимо оценить степень вирусной нагрузки и выраженность изменений функциональных печеночных тестов. В ходе лечения их нужно отслеживать каждые 3 месяца. Пока нет ясности относительно стандартов вирусной нагрузки – следует ли проводить исследование на регулярной основе, в среднем 1 раз в 4 месяца, или только в случае повышения активности трансаминаз.

Еще совсем недавно в арсенале врача не было препаратов прямого противовирусного действия в отношении HCV [42]. Однако сейчас прогресс очевиден. Боцепревири и телапревири в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином вдвое улучшили результаты лечения больных с HCV-инфекцией, вызванной 1-м генотипом вируса [16, 35]. Новым этапом явилось создание безопасных и эффективных пероральных препаратов, позволяющих отказаться от интерферона и рибавирина, при сокращении продолжительности лечения. Опубликованы результаты лечения больных, которым назначали в комбинации софосбувир и даклатасвир [43] или симепревири и софосбувир [19]: частота устойчивого ответа составила 91–100%. Регистрационные исследования продемонстрировали высочайшую эффективность безинтерфероновых схем, нередко превышающую 80% даже при 12-недельном курсе. В исследовании III фазы HALLMARK-DUAL комбинация даклатасвира и асунапревира у больных ЦП с генотипом HCV 1b привела к элиминации вируса в 91% случаев у нелеченных пациентов, в 87% – с отсутствием ответа на предшествующую ПВТ пегинтерфероном- α и рибавирином и в 79% – при невозможно-

сти применения или непереносимости интерферона.

Новые препараты, как полагают, позволят сократить продолжи-

тельность лечения больных с HCV-инфекцией и сопутствующими ВЗК

до 6–12 нед при максимальной безопасности [18].

Список литературы

1. Буеверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей // М., Издат-во МИА. – 2013. – С. 144.
2. Abdelmalek M.F., Liu C., Valentine J.F. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1333–1334.
3. Bargiggia S., Thorburn D., Anderloni A. et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 209–215.
4. Biancone L., Pavia M., Del Vecchio Blanco G. et al. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2001. – Vol. 7. – P. 287–294.
5. Campbell S., Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 191–192.
6. Centers for Disease Control <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics.htm> (<http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics.htm>).
7. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1303–1313.
8. Coppola N., Pisaturo M., Guastafierro S. et al. Increased hepatitis C viral load and reactivation of liver disease in HCV RNA-positive patients with onco-haematological disease undergoing chemotherapy // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 49–54.
9. Dizdar O., Tapan U., Aksoy A. et al. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C // *Eur. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 80. – P. 381–385.
10. Ennishi D., Maeda Y., Niitsu N. et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 5119–5125.
11. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115. – P. 182–205.
12. Foster G.R., Nkhoma A.N.S. Hepatitis B and C viruses – how do they affect management of IBD? // In: *Clinical dilemmas in inflammatory bowel disease*, ed. P. Irving, D. Rampton, F. Shanahan. – Blackwell Publishing. – 2006. – P. 142–145.
13. Fukuda R., Ishimura N., Ishihara S. et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C // *Liver.* – 1996. – Vol. 16. – P. 390–399.
14. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1374.
15. Gisbert J.P., Chaparro M., Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – P. 619–633.
16. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 25. – P. 2405–2416.
17. Khalil A., Lucidarme D., Desurmont P. et al. Crohn's disease associated with interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 193–196.
18. Kohli A., Sims Z., Marti M. et al. Combination oral, ribavirin-free, antiviral therapy to optimize treatment outcomes for hepatitis C GT-1 treatment-naïve patients: interim results from the NIAD SYNERGY trial // Presented at: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. – November 1–4, 2013. – Washington, DC. – Abstract LB-8.
19. Lawitz E., Ghalib R., Rodriguez-Torres N. et al. Suppression of viral load through 4 weeks post-treatment results of a once-daily regimen of simeprevir + sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C virus GT 1 null responders // Presented at: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – March 3–6, 2013. – Atlanta, GA. – Abstract 155LB.
20. Lin A., Thadareddy A., Goldstein M.J. et al. Immune suppression leading to hepatitis C virus reemergence after sustained virological response // *J. Med. Virol.* – 2008. – 80. – P. 1720–1722.
21. Longo F., Hebuterne X., Tran A. et al. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 77–81.
22. Loras C., Gisbert J.P., Minquez M. et al. Liver dysfunction related by hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, N10. – P. 1340–1346.
23. Loras C., Saro C., Gonzalez-Huix F. et al. GETECCu (Grupo Espanol de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 57–63.
24. Luppi M., Longo G., Ferrari M.G. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 495–498.
25. Maasuomy B., Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 401–412.
26. Mahale P., Kontoyiannis D.P., Chemaly R.F. et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1177–1185.
27. Mavrogiannis C., Papanikolaou I.S., Elefsiniotis I.S. et al. Ulcerative colitis associated with interferon treatment for chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 964–965.
28. Morimoto K., Yamagami H., Hosomi S. et al. Development of pouchitis with combination therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in a patient with ulcerative colitis who underwent pouch surgery // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1609–1610.
29. Morisco F., Castiglione F., Rispo A. et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B and C virus infection // *J. Virol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 200–208.
30. Musch E., Andus T., Kruis W. et al. Interferon-beta-1a for the treatment of steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 581–586.
31. Musch E., Andus T., Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis – an open long-term pilot trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1233–1239.
32. Nelson D.R., Lim H.L., Marousis C.G. et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 2487–2494.
33. Peterson J.R., Hsu F.C., Simkin P.A. et al. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1078–1078.
34. Pompili M., Biolato M., Miele L., Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 44. – P. 7867–7873.
35. Poordad F., McCone J., Jr, Bacon B.R. et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 13. – P. 1195–1206.
36. Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on

- the prevention, diagnosis and management of opportunistic infection in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis*. – 2009. – Vol. 3. – P. 47–91.
37. Ray R.B., Meyer K., Steele R. et al. Inhibition of tumor necrosis factor (TNF-alpha)-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 2256–2259.
38. Romero Gutierrez M., del Campo Terron S., Moreno Zamora A. et al. Does low-dose prolonged steroid therapy affect the natural history of chronic hepatitis C? // *J. Med. Virol.* – 2014. – Vol. 86, N 5. – P. 758–764.
39. Scherzer T.M., Staufer K., Novacek G. et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 742–748.
40. Seow C.H., Benchimol E.I., Griffiths A.M. et al. Type 1 interferons for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – CD006790.
41. Silverman G.J., Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy // *Arthr. Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 1484–1492.
42. Strader D.B., Seeff L.B. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. // *Clin. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 6–8.
43. Sulkowski M., Lawitz E., Hinestrosa F. et al. Potent viral suppression with all-oral combination of daclatavir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (NS5B inhibitor), +/- ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic HCV GT1, 2, or 3 // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – S2. – S560.
44. Sumer N., Palabiyikoolu M. Induction of remission by interferon-alpha in patients with chronic active ulcerative colitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 597–602.
45. Tilg H., Vogelsang H., Ludwiczek O. et al. A randomized placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1728–1733.
46. Tilg H., Wilmer A., Vogel W. et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103. – P. 264–274.
47. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 156–166.
48. Tursi A. Rapid onset of ulcerative colitis after treatment with PEG-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1189–1190.
49. Toz H., Ok E., Yilmaz F. et al. Clinicopathological features of hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 308–312.
50. Villa F., Rumi M.G., Signorelli C. et al. Onset of inflammatory bowel diseases during combined alpha-interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: report of two cases // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 1243–1245.
51. Watanabe T., Inoue M., Harada K. et al. A case of exacerbation of ulcerative colitis induced by combination therapy with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1682–1683.
52. Zein N.N. Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 315–322.
53. Zeisel M.B., Fofana I., Fafi-Kremer S., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 566–576.
54. Zuckerman E., Zuckerman T., Douer D. et al. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1224–1230.
55. Zylberberg H., Nalpas B., Carnot F. et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 129–133.
56. Zylberberg H., Rimaniol A.C., Pol S. et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 185–191.

Современные аспекты лечения больных с аутоиммунными заболеваниями печени

Е.В. Голованова

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России

Голованова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: golovanovaev@mail.ru

В статье представлен обзор современных научных данных, касающихся диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний печени: *аутоиммунного гепатита (АИГ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), перекрестных синдромов*. Особое внимание уделено применению топического глюкокортикоида «Будесонида» при этих нозологических формах. Представлены также оригинальные данные о лечении больных с перекрестом ПБЦ и АИГ *урсодезоксихолевой кислотой (УДХК)* в сочетании с будесонидом.

Цель исследования. Изучить эффективность терапии больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ будесонидом и УДХК.

Материал и методы. Под наблюдением находились 26 пациентов с «перекрестом» ПБЦ и АИГ, получавших терапию будесонидом (9 мг/сут) в сочетании с УДХК (13–15 мг/кг в сутки). В динамике определяли биохимические показатели, отражающие степень выраженности цитолитического и холестатического синдромов, уровень иммуноглобулинов классов А, М и G. До и после лечения 16 больным производили пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием полученного материала.

Результаты. Высокая эффективность лечения в виде выраженного снижения активности аминотрансфераз, ферментов холестаза, сывороточных желчных кислот, билирубина отмечена у 93,7% пациентов. У ¼ из них снижение активности патологического процесса подтверждено результатами гистологического исследования: уменьшилась выраженность ступенчатых некрозов и портального воспаления. Побочные эффекты на фоне приема будесонида развивались с минимальной частотой и были представлены транзиторной артериальной гипертензией и синдромом Кушинга, для устранения которых не требовалось коррекции дозы или отмены препарата.

Заключение. Комбинация УДХК и будесонида является средством выбора при лечении больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ вследствие высокой эффективности и минимальной выраженности побочных эффектов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, синдромы «перекреста», урсодезоксихолевая кислота, будесонид.

Up-to-date treatment aspects of autoimmune liver diseases

Ye.V. Golovanova

Article presents the review of modern scientific data concerning diagnostics and treatment of autoimmune liver diseases: *autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and overlap syndromes*. The special attention is given to application of topical glucocorticoid «Budesonide» at these diseases. Original data on treatment of PBC and AIH overlap by *ursodeoxycholic acid (UDCA)* in combination to budesonide are submitted as well.

Aim of investigation. To study treatment response rate of patients with «overlap» of PBC and AIH by budesonide and UDCA.

Material and methods. Overall 26 patients with PBC and AIH «overlap», receiving budesonide (9 mg/day) in combination to UDCA (13–15 mg/kg/day) were followed-up. Dynamics of biochemical cytolytic and cholestatic scores, level of immunoglobulins of classes A, M and G were assessed. Before and after treatment 16 patients underwent needle liver biopsy with morphological investigation of the samples.

Results. High efficacy of treatment as substantial decrease of aminotransferase activity, enzymes of cholestasis, serum bile acids, bilirubin was marked in 93,7% of patients. At ¼ of them decrease of disease activity was confirmed by histological data: severity of piecemeal necrosis and portal inflammation has decreased. Side effects at budesonide treatment developed with minimal frequency and have been presented by transient systemic hypertension and Cushing's syndrome which did not require doze correction or cancellation of the drug.

Conclusion. UDCA and budesonide combination is a treatment of choice at «overlap» of PBC and AIH due to high efficacy and minimal side effects.

Key words: autoimmune liver diseases, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, «overlap» syndromes, ursodeoxycholic acid, budesonide.

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — персистирующее воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом с наличием диспротеинемии в виде гипергаммаглобулинемии и тканевых аутоантител. У большинства больных АИГ отмечается выраженный ответ на иммуносупрессивную терапию.

Распространенность АИГ в Европе составляет 0,2–17 случаев на 100 000 населения, в России, по данным разных авторов, зарегистрировано от 10 до 20 тыс. больных. Соотношение женщин и мужчин среди больных АИГ примерно 8:1.

В основе патогенеза АИГ лежит аутоиммунное воспаление, обусловленное нарушением функций иммунной системы в целом или ее отдельных компонентов (Т-лимфоцитов) и проявляющееся синтезом агрессивных аутоантител либо размножением аутоагрессивных клонов клеток-киллеров.

Диагностические критерии АИГ:

- синдром цитолиза — активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) в сыворотке крови выше 5–10 норм;
- диспротеинемия — повышение уровня гамма-глобулинов в 1,5 раза и более по сравнению с нормой;

- наличие аутоантител;
- повышение уровня сывороточного *иммуноглобулина класса G (IgG)*;
- положительные серологические реакции, выявление тканевых антигенов и антител (LE-клетки, антинуклеарный фактор, реакция связывания комплемента, антитела к клеткам гладкой мускулатуры, слизистой оболочки желудка, щитовидной железы, почечных канальцев);
- морфологические критерии: ступенчатые некрозы, наличие плазматических клеток в биоптате печени.

Согласно классификации выделяют три типа АИГ.

АИГ 1-го типа — классический вариант течения заболевания, характеризуется гипергаммаглобулинемией, наличием антинуклеарных, антигладкомышечных и других аутоантител, развивается преимущественно в молодом возрасте и обычно отличается очень хорошим ответом на терапию иммуносупрессорами;

АИГ 2-го типа — характерно острое начало и быстрое прогрессирование до развития цирроза печени, у 40–70% больных к моменту установления диагноза выявляют сформировавшийся цирроз печени. У 50–65% пациентов наблюдается очень высокая активность заболевания, которое может принять фульминантное течение. Чаще АИГ развивается в детском возрасте,

второй пик заболеваемости приходится на возраст 35–65 лет. При АИГ 2-го типа обнаруживают антитела к микросомальному антигену печени и почек.

АИГ 3-го типа — характеризуется наличием аутоантител к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому антигену. Многие исследователи не выделяют этот тип АИГ в отдельную группу, так как выявляемые аутоантитела и клиническое течение сопоставимы с таковыми АИГ 1-го типа.

Классическая схема лечения АИГ включает иммуносупрессоры (*глюкокортикостероиды* — ГКС), при необходимости в сочетании с азатиоприном. *Преднизолон* (ПЗ) назначают в средней дозе 1 мг на 1 кг массы тела пациента, постепенно снижая ее до поддерживающей 10–5 мг/сут на срок до 2 лет и более. Согласно данным Международной рабочей группы по изучению АИГ, при отсутствии лечения 10-летняя выживаемость составляет 10%, на фоне лечения — 90% (показатели соответствуют таковым, рассчитанным для всего населения).

В качестве альтернативы ПЗ с целью снижения риска развития побочных эффектов (стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и др.) в последние 10 лет широ-

ко применяют современный глюкокортикоидный препарат новой генерации «Будесонид» (БС, «Буденофальк»). В дозе 3–9 мг/сут БС уменьшает количество CD3+, CD4+, CD8+ и других лимфоидноклеточных популяций на 60%, что соответствует эффекту ПЗ в дозе 16–32 мг/сут, а также количество Th1-индуцированных цитокинов [13]. Системность действия БС минимальна — 20% (для сравнения — у ПЗ 80%, метилпреднизолона 87%, гидрокортизона 58%), при этом эффективность препарата в несколько раз превышает эффективность ПЗ вследствие высокой аффинности к глюкокортикоидным рецепторам. Риск развития побочных эффектов, характерных для ГКС, в том числе остеопороза, при лечении БС минимальный, поэтому его предлагают применять в качестве альтернативы ПЗ, который вызывает многочисленные побочные эффекты.

Получены данные о высокой эффективности БС в терапии ранее не леченного АИГ [18]. Группа пациентов ($n=12$) в течение 3 мес получали БС в дозе 9 мг/сут. Полной ремиссии заболевания в виде нормализации показателей активности АлАТ и АсАТ удалось добиться у 7 (58%) из 12 больных, частичной (снижение активности трансаминаз до уровня, не превышавшего двукратного значения нормы) — у 3 (25%). Таким образом, 83,3% пациентов ответили на лечение, при этом 10 из 12 больных хорошо переносили терапию.

Эффективность и безопасность Буденофалька изучена в проспективном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании, в котором была проведена сравнительная оценка эффективности лечения больных АИГ с использованием БС и ПЗ. В обеих группах больные дополнительно получали азатиоприн в дозе 1–2 мг/кг в сутки. Через 6 мес лечения осуществляли переход со слепой части исследования на открытую часть с назначением БС в комбинации с азатиоприном еще на 6

мес независимо от предшествовавшей терапии. В исследовании установлено, что Буденофальк в дозе 9 мг/сут в сочетании с азатиоприном способствует достижению биохимической ремиссии у подавляющего большинства пациентов, при этом частота развития побочных эффектов была значительно ниже, чем в группе больных, получавших ПЗ в дозе 40 мг/сут в сочетании с азатиоприном.

Согласно результатам исследования, в связи с лучшим соотношением риск/польза Буденофальк в настоящее время является предпочтительным препаратом для лечения АИГ у детей и взрослых и входит в международные и российские рекомендации по лечению аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП).

Еще одним АИЗП является *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) — прогрессирующее гранулематозное деструктивное воспаление внутрипеченочных желчных протоков (аутоиммунного генеза), в результате которого нарушается отток желчи и развивается *внутрипеченочный холестаз* (ВПХ). Длительное существование холестаза приводит к развитию перидуктулярного фиброза, образованию коллагена и формированию цирроза печени [1, 4].

В основе патогенеза ПБЦ лежат выраженные иммунные нарушения: инфильтрация эпителия желчных протоков цитотоксическими Т-лимфоцитами, активация цитотоксических Т-лимфоцитов, синтез цитокинов, повреждение ими клеток билиарного эпителия, синтез *антимитохондриальных антител типа M2* (АММ2), активация апоптоза — основного механизма гибели холангиоцитов при ПБЦ.

Триггерными (запускающими) факторами АИЗП могут служить инфекционные агенты, алкоголь, гормональная перестройка, лекарственные средства, стрессовые ситуации.

Критерии верификации диагноза ПБЦ:

- повышение уровня маркеров холестаза — *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *гаммаглутамилтранспепти-*

дазы (ГТП), *лейцинаминопептидазы* (ЛАП);

- повышение активности ферментов цитолиза — АлАТ и АсАТ;
- наличие в сыворотке крови АММ2;

- повышение уровня IgM;
- результаты гистологического исследования ткани печени: картина негнойного деструктивного холангита, включающая повреждение эпителия септальных и междольковых желчных протоков (деструкция, десквамация, дистрофия), образование гранул (могут отсутствовать), портальная инфильтрация, пролиферация дуктулов с уменьшением количества желчных протоков и появлением «пустых» портальных трактов, формирование перидуктулярного фиброза, накопление меди в ткани печени.

Базисная терапия ПБЦ — *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК), которую назначают в дозе 13–15 мг/кг в сутки сразу после установления диагноза ПБЦ. Лечение УДХК должно быть непрерывным (перерыв или прекращение терапии непременно ведет к рецидиву) и длительным (в течение всей жизни). Эффективность УДХК выше на ранних стадиях заболевания.

Эффективность лечения ПБЦ с использованием УДХК оценивают через 1 год после его начала. В настоящее время общепризнанными считают две системы оценки достижения биохимического ответа: в соответствии с «Парижскими критериями» через 1 год терапии должен быть достигнут уровень билирубина в сыворотке крови ниже 17 мкмоль/л, уровень ЩФ менее 3 норм и уровень АсАТ менее 2 норм, а в соответствии с «Барселонскими критериями» о наличии ответа свидетельствует нормальный уровень ЩФ или его снижение на 40% от исходного.

В том случае, если в течение года биохимический ответ на терапию не будет получен (согласно «Парижским» или «Барселонским критериям»), заболевание считают резистентным к терапии УДХК, в связи с чем проводят комбиниро-

ванную терапию — УДХК с кортикостероидами (БС в дозе 9 мг/сут для инициации ремиссии, 6–3 мг/сут для ее поддержания).

Важно отметить, что на частоту получения биохимического ответа на терапию УДХК при ПБЦ может влиять и выбор препарата. Так, согласно данным И. Хлынова и М. Чикунова [6], из 49 пациентов, принимавших референтный препарат УДХК «Урсофальк», биохимический ответ был получен у 44 (89,8%). После замены урсофалька на другой препарат УДХК в рамках программы *Обеспечения Необходимыми Лекарственными Средствами* (ОНЛС) через 3 мес терапии у 6 пациентов была утрачена биохимическая ремиссия, определяемая по «Парижским критериям». При дальнейшем ведении 36 пациенток с ПБЦ, у которых наблюдались клинические и биохимические признаки ответа на терапию УДХК, по ряду причин вновь потребовался переход уже на третий препарат УДХК. Как следствие из 36 пациенток еще у 8 (22,2%) в течение 3 мес в соответствии с «Парижскими критериями» утрачена биохимическая ремиссия.

Подобные наблюдения при ведении больных ПБЦ описывают также Т. Лопаткина и соавт. [3]: «В связи с тяжестью заболевания в большинстве случаев мы считаем оправданным применение референтного для Евросоюза препарата УДХК — Урсофалька. К сожалению, при попытках его замены на аналоги может отмечаться негативная динамика лабораторных показателей (усиление холестаза и цитолиза)».

Кроме классических форм течения АИЗП, выделяют другие варианты, прежде всего в виде «перекрестов» двух заболеваний: ПБЦ и АИГ, ПСХ (*первичный склерозирующий холангит*) и АИГ [1–3].

Термин «*перекрестный синдром*» (ПС) означает, что у одного больного наблюдаются признаки двух АИЗП [1, 2, 4, 9]. В настоящее время не установлены причины развития ПС у части больных, одна-

ко нельзя исключить роль генетического фактора [14, 15]. В пользу этой теории свидетельствуют предварительные данные, согласно которым аутоиммунный компонент при ПБЦ отмечается у пациентов, имеющих гаплотип HLA, как при АИГ: В8, DR3, DR4. Кроме того, возможна отборная экспрессия HLA 1-го класса непосредственно и специфично в желчных протоках.

Полученные к настоящему времени сведения о распространенности ПС часто противоречивы. Так, по данным У. Лейшнера [4], «перекрест» АИГ/ПБЦ встречается с частотой 7–9% (по другим данным, 10–15% [1, 2]), АИГ/ПСХ — 1–6%, АИГ/хронический гепатит С — 10%, АИГ/аутоиммунный холангит — 11%. Наряду с этим в одной из работ отмечено, что число пациентов с такими ПС достигает 20%, при этом независимыми прогностическими факторами, на основании которых устанавливают диагноз, являются молодой возраст и преобладание признаков АИГ [10]. В другом исследовании, наоборот, из 19 пациентов, у которых ранее был диагностирован ПС, в результате проведения тщательного гистологического исследования ткани печени в динамике диагноз подтвержден только у 2. При этом авторы считают наиболее патогномичными гистологическими стигматами этого заболевания наличие ацидофильных телец в дольках печени в сравнении с изменениями желчных протоков при ПБЦ [17].

В случае преобладания в клинической картине признаков ВПХ терапию начинают с применения УДХК в общепринятых дозах (13–15 мг/кг в сутки), при выраженном цитолитическом синдроме и высокой гистологической активности, выявленных при морфологическом исследовании ткани печени, также назначают иммуносупрессивные препараты — ГКС и при необходимости азатиоприн [1, 2, 4, 11]. В исследованиях, проведенных О. Chazouilleres и соавт. [8], установлена эффективность лечения «перекреста» ПБЦ и АИГ иммуно-

супрессорами в сочетании с УДХК в течение 4,5 лет. При этом в группе больных, получавших комбинированную терапию, не отмечено прогрессирования фиброза, а биохимический ответ отмечен у 6 из 7 пациентов. В группе больных, которым была проведена монотерапия УДХК, у 3 зафиксированы биохимический ответ, стабилизация или уменьшение выраженности фиброза, а у 8 пациентов ответа на лечение не получено. У 3 из не ответивших на лечение больных в течение последующих 1,5 лет наблюдалось увеличение выраженности фиброза, в связи с чем они были переведены на комбинированную терапию.

Имеются сообщения об изучении эффективности БС (Буденофальк) при лечении пациентов с ПБЦ и АИГ [2, 5, 7]. При лечении больных ПБЦ препаратами УДХК в сочетании с БС в дозе 9 мг/сут в течение 2 лет зарегистрированы достоверное уменьшение основных показателей, свидетельствующих о наличии цитолиза и холестаза, а также улучшение гистологической картины по сравнению с таковыми при проведении монотерапии УДХК, снижение минеральной плотности костной ткани отмечено у одного больного. При сравнительном изучении фармакокинетики и фармакодинамики БС при лечении больных ПБЦ I–II (n=12) и IV (n=7) стадий, постоянно принимавших УДХК, выявлено, что у больных второй группы концентрация препарата в плазме крови была значительно выше (4,9 и 1,5 нг/мл соответственно) после единственного введения БС в дозе 3 мг [12]. У 3 больных второй группы в процессе лечения развился тромбоз портальной вены. В связи с этим не рекомендуется применять БС при ПБЦ в терминальной стадии из-за высокой концентрации препарата в плазме и риска возникновения побочных эффектов.

Показательны данные проспективного рандомизированного открытого мультицентрового 3-летнего исследования, в котором

Таблица 1. Классификация ВПХ по степени тяжести

Показатель (нормальные значения)	Степень тяжести ВПХ		
	I (легкая)	II (средняя)	III (тяжелая)
ЩФ (30–120 ед/л)	121–300	300–600	>600
ГГТП (7–50 ед/л)	51–300	300–600	>600
ЛАП (0–30 ед/л)	31–60	60–90	>90
ЖК (0–10 мкмоль/л)	11–40	40–80	>80
ХС (1,4–5,2 ммоль/л)	5,3–6	6–8	>8
Билирубин (3,4–21 мкмоль/л)	22–80	80–150	>150

Примечание. Степень тяжести ВПХ рекомендуется оценивать по изменениям не менее четырех показателей.

Таблица 2. Результаты лечения больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ с использованием комбинации БС и УДХК

Показатель	До лечения	Через 6 мес лечения	Уменьшение показателя, %	Через 12 мес лечения	Уменьшение показателя, %
ЩФ, ед/л (n=26)	657,2±75,1	320,1±32,2 ¹	51,3	241,3±28,6	63,3
ГГТП, ед/л (n=26)	476,9±53,4	223,1±25,1 ¹	53,1	211,5±35,7	55,7
АлАТ, ед/л (n=26)	215,2±48,1	65,9±7,7 ¹	69,8	53,8±12,4	75,3
АсАТ, ед/л (n=26)	227,1±22,9	61,1±12,3 ¹	73,1	56,1±16,2	75,3
Билирубин, мкмоль/л (n=26)	89,5±11,7	30,1±8,2 ¹	66,3	25,4±7,3	71,9
ХС, ммоль/л (n=26)	8,2±1,6	6,9±1,4	15,8	6,3±0,9	23,1
ЛАП, ед/л (n=16)	128,4±41,4	84,8±12,7 ¹	34,4	–	–
ЖК, мкмоль/л (n=16)	63,7±14,0	32,7±7,5 ¹	49,2	–	–

¹p<0,05 — отличие от исходного показателя.

Таблица 3. Динамика уровней сывороточных липидов (ммоль/л) у больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ (n=26) на фоне лечения УДХК в сочетании с БС

Время определения показателя	ХС (норма до 5,2)	ТГ (норма до 1,7)	ЛПНП (норма 2,1–4,0)	ЛПВП (норма 0,9–2,3)
До лечения	8,2±1,6	1,8±0,4	6,9±1,9	2,4±0,1
Через 6 мес лечения	6,9±1,4	1,5±0,4	5,7±1,5	1,9±0,4
Через 12 мес лечения	6,3±0,9	1,4±0,5	5,3±1,4	2,0±0,3

проведена сравнительная оценка результатов лечения больных ПБЦ БС в дозе 6 мг/сут в сочетании с УДХК в дозе 15 г/кг в сутки (группа А) и больных, получавших монотерапию УДХК по 15 мг/кг в сутки (группа Б). Установлено, что при использовании УДХК в сочетании с БС улучшались гистологические показатели, в то время как в случае проведения монотерапии УДХК улучшались только биохимические показатели. Так, в группе А у 22% больных гистологическая стадия заболевания стала ниже, в то время как в группе Б у 20% больных отме-

чено ее повышение. Кроме того, в группе А выраженность фиброза достоверно уменьшилась у 25% пациентов, а в группе Б она увеличилась у 70%. Выраженность воспаления в печени уменьшилась в группе А у 34% больных, а в группе Б только у 10%. Достоверное снижение биохимических показателей выявлено в обеих группах, однако уровень билирубина в группе Б повысился, тогда как в группе А — остался прежним (p<0,05). Слабовыраженные системные побочные эффекты БС появились только через 2 года лечения [16].

Таким образом, в международных исследованиях получены доказательства высокой эффективности БС при лечении АИЗП.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности лечения больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ будесонидом (Буденофальк) в сочетании с УДХК.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в гепатологическом отделении ЦНИИГ в период с 2006 по 2013 г. нахо-

Таблица 4. Динамика концентраций сывороточных иммуноглобулинов (г/л) у больных с «перекрестом» ПБЦ и АИГ ($n=16$) через 6 мес лечения УДХК в сочетании с БС

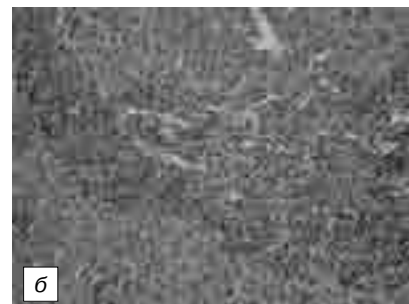
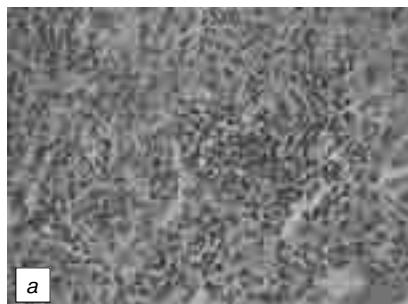
Время определения показателя	Ig M (норма 0,5–1,5)	Ig G (норма 9,0–15,0)	Ig A (норма 0,5–1,8)
До лечения	2,4±1,1	19,7±3,3	4,2±1,3
После лечения	1,8±0,5*	12,9±3,3*	2,3±0,9*

* $p<0,05$ — отличие от исходного показателя.

дидись 26 пациентов с «перекрестом» ПБЦ и АИГ, получавшие терапию БС (9 мг/сут) в сочетании с УДХК (13–15 мг/кг в сутки). У 16 больных в клинико-биохимической и морфологической картине заболевания преобладали симптомы ПБЦ, у 10 — АИГ. Эффективность терапии оценивали в динамике по степени выраженности цитолиза и ВПХ с помощью разработанной в ЦНИИГ классификации [1] с выделением 3 степеней тяжести ВПХ: легкой, средней и тяжелой (табл. 1). С этой целью в динамике (через 6 и 12 мес) определяли активность АлАТ и АсАТ, отражающую выраженность цитолитического синдрома, уровни ЩФ, ГГТП и ЛАП — показатели выраженности холестаза, содержание билирубина, желчных кислот (ЖК), липидов (общий холестерин — ХС, триглицериды — ТГ, липопротеиды низкой плотности — ЛПНП, липопротеиды высокой плотности — ЛПВП), IgA, IgM и IgG. Части пациентов ($n=16$) исходно и через 6 мес после лечения производили пункционную биопсию печени [2] с морфологическим исследованием биоптата (доктор медицинских наук С.Г. Хомерики).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 6 и 12 мес терапии подавляющее большинство пациентов отметили улучшение самочувствия: значительное уменьшение слабости ($n=20$, 77%, и $n=22$, 84,6%, соответственно) и снижение интенсивности кожного зуда ($n=21$, 80%, и $n=22$, 84,6%), в отдельных случаях до его полной регрессии,



Микрофотограммы биоптата печени больной с «перекрестом» ПБЦ и АИГ до (а) и после (б) лечения БС и УДХК в течение 6 мес $\times 250$

у 92,3% ($n=24$) и 96% ($n=25$) больных наблюдалось достоверное снижение биохимических показателей (трансаминаз, ХС, билирубина, ЖК), характеризующих уменьшение выраженности цитолиза и степени тяжести ВПХ (табл. 2). У значительной части пациентов выявлена тенденция к нормализации липидного обмена: уменьшилось содержание всех фракций липидов ($p>0,05$), нормализовалась концентрация ЛПВП (табл. 3). В среднем степень тяжести ВПХ в результате применения данной схемы лечения снизилась со средней до легкой.

Доказательством снижения выраженности иммунного воспаления и эффективности патогенетической терапии АИЗП являлось и достоверное ($p<0,05$) снижение концентрации IgA, IgM и IgG через полгода лечения (табл. 4). У 13 (81,3%) больных, получавшие лечение в течение 6 мес, гистологические признаки ПБЦ в биоптатах печени не прогрессировали (морфологическая стадия ПБЦ не изменилась), у 3 (18,8%) — стадия ПБЦ регрессировала в сторону более низкой. После лечения активность аутоиммунного воспаления по Knodell у 6 (37,5%) больных оста-

лась без изменений, у 6 (37,5%) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения индекса гистологической активности. У 4 (25%) больных гистологическая активность снизилась вследствие уменьшения количества ступенчатых некрозов и выраженности портального воспаления [2] (см. рисунок).

Из побочных реакций отмечены развитие синдрома Кушинга в виде изменения формы лица (лунообразное лицо) у 4 (15%) пациентов и транзиторное повышение АД до пограничных цифр, для устранения которого не потребовалась медикаментозная коррекция или отмена терапии, у 6 (23%). При денситометрии, проведенной перед началом лечения и через 6 мес терапии 10 пациентам, развития остеопении и остеопороза либо усугубления имевшегося снижения минеральной плотности кости не выявлено.

Необходимо отметить, что сочетание положительной динамики клинико-биохимических и гистологических показателей отмечено в основном у больных, у которых в клинической картине заболевания преобладали признаки ПБЦ. У пациентов, у которых преобла-

дали симптомы АИГ (выраженный цитолитический синдром, высокие титры антинуклеарных антител, наличие внепеченочных системных проявлений, большое количество ступенчатых некрозов и плазматических клеток в биоптате печени), положительные изменения касались преимущественно активности биохимических показателей [2].

Заключение

Таким образом, будесонид (Буденофальк) оказывает выражен-

ное позитивное воздействие на клинко-биохимическую активность «перекреста» АИГ и ПБЦ, способствует уменьшению выраженности цитолиза и степени тяжести ВПХ, у ¼ больных улучшает гистологическую картину. Во время лечения отмечена минимальная частота возникновения побочных эффектов, для устранения которых не потребовалась коррекция дозы препарата или отмена терапии. Полученные нами данные сопоставимы с приведенными в литературе сведениями о лечении будесонидом больных

с «перекрестом» ПБЦ и АИГ [13, 16, 18] и позволяют рекомендовать использовать сочетание УДХК и БС как терапию первой линии (терапию выбора) при лечении больных с данной патологией вследствие ее высокой эффективности и минимальной выраженности побочных эффектов.

Список литературы

1. Голованова Е.В., Петраков А.В. Диагностика и лечение внутривеночного холестаза при хронических заболеваниях печени // Тер арх. — 2011. — № 2. — С. 33–39.
2. Голованова Е.В., Хомерики С.Г., Петраков А.В., Серова Т.И. Будесонид в лечении больных с перекрестом первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 113–117.
3. Лопаткина Т., Лин Е., Танащук Е. и др. Варианты течения перекрестной формы аутоиммунный гепатит — первичный билиарный цирроз // ВРАЧ. — 2014. — № 1. — С. 2–8.
4. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 174 с.
5. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство. — Dr. Falk Farma GmbH, 2006. — 96 с.
6. Хлынов И., Чихунова М. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии // ВРАЧ. — 2015. — № 1. — С. 44–46.
7. Angulo P., Jorgensen R.A., Keach J.C. et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // Hepatology. — 2000. — Vol. 31, N 2. — P. 318–323.
8. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., Rosmorduc O., Poupon R. Long-term

outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 400–406.

9. Floreani A., Rizzotto E.R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L., Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1516–1522.

10. Gheorghe L., Iacob S., Gheorghe C., Iacob R., Simionov I., Vadan R., Becheanu G., Parvulescu I., Toader C. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16, N 6. — P. 585–592.

11. Gossard A.A., Lindor K.D. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis // Liv. Int. — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 1086–90.

12. Hempfling W., Grunhage F., Dilger K., Reichel C., Beuers U., Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 2003. — Vol. 38 (Suppl.1). — P. 196–202.

13. Leuschner U., Schlichting J., Ackermann H., Leuschner M. Treatment options in patients with primary biliary cirrhosis, incompletely responding to ursodeoxycholic acid // Biology of bile acids in health and disease: XVI International bile acid meeting. Kluwer academic publishers, 2000. — P. 317–325.

14. Lohse A.W., Meyer K.H. zum Buschenfelde, Franz B. et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1078–1084.

15. Noe J., Kullak-Ublick G.A., Jochum W. et al. Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in the intrahepatic cholestasis // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 43, N 3. — P. 536–543.

16. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A.-L., Nurmi H., Pikkarainen P., Nuutinen H., Farkkila M. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A 3-year randomized trial // Hepatology. — 2005. — Vol. 41. — P. 747–752.

17. Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K., Saitoh S., Tsubota A., Suzuki F., Kobayashi M., Akuta N., Someya T., Miyakawa Y., Kumada H. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 699–706.

18. Wiegand J., Schuler A., Kanzler S., Lohse A., Beuers U., Kreisler W., Spengler U., Koletzko S., Jansen P. L.M., Hochhaus G., Mollmann H.W., Prols M., Manns M.P. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // Liv. Int. — 2005. — Vol. 25. — P. 927–934.

Метод определения желчных кислот в сыворотке крови человека

С. В. Кияшко², З. Ш. Миннуллина¹, К. С. Макарова¹, Р. Г. Сайфутдинов¹

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», отдел санитарно-химических и токсико-гигиенических исследований, г. Казань, Россия

Кияшко Станислав Вениаминович — кандидат химических наук, эксперт по аккредитации, заведующий отделом санитарно-химических и токсико-гигиенических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан»

Миннуллина Зухра Шамилевна — аспирант кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия». Контактная информация: zukhra-minnullina@yandex.ru

Макарова Ксения Сергеевна — аспирант кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — профессор, доктор медицинских наук, главный гастроэнтеролог Республики Татарстан, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия». Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru

Цель исследования. Отработать метод определения желчных кислот в крови человека.

Материал и методы. Для определения желчных кислот в сыворотке крови здоровых людей использован газо-жидкостный хроматограф «Хромос GX-1000» (Россия).

Результаты. Концентрация холевой кислоты составила $2,85 \pm 0,008$ мг/мл, хенодезоксихолевой — $2,79 \pm 0,01$ мг/мл, литохолевой — $3,09 \pm 0,009$ мг/мл, дезоксихолевой — $1,33 \pm 0,01$ мг/мл, урсодезоксихолевой кислоты — $0,3 \pm 0,005$ мг/мл, сумма — $10,36 \pm 0,03$ мг/мл.

Выводы. Определение основных желчных кислот в сыворотки крови методом газо-жидкостного хроматографа является достаточно информативным.

Ключевые слова: газо-жидкостная хроматография, кровь, желчные кислоты, здоровые люди.

Serum bile acid assessment method in humans

S. V. Kiyashko, Z. S. Minnullina, K. S. Makarova, R. G. Sayfutdinov

Aim of investigation. To develop diagnostic method for serum bile acid content in of healthy patients.

Materials and methods. Gas-liquid chromatography device «Chromos GC-1000» (Russia) was used for bile acid assessment in the blood serum of healthy humans.

Results. Cholic acid concentration was $2,85 \pm 0,008$ mg/ml, chenodeoxycholic — $2,79 \pm 0,01$ mg/ml, lithocholic — $3,09 \pm 0,009$ mg/ml, deoxycholic — $1,33 \pm 0,01$ mg/ml, ursodeoxycholic acid — $0,3 \pm 0,005$ mg/ml, total — $10,36 \pm 0,03$ mg/ml.

Conclusion. Measurement of main bilie acids in blood serum by gas-liquid chromatography method is quite informative.

Key words: gas-liquid chromatography, bile acids, blood, serum, healthy people.

Введение

В последние годы желчным кислотам (ЖК) уделяют большое внимание не только как конечным продуктам обмена холестерина и основным компонентам желчи, но и их роли при ряде патологических

состояний организма. Показано, что с увеличением уровня ЖК в крови происходит угнетение как моносинаптических, так и полисинаптических рефлекторных реакций. ЖК, проникая через гематоэнцефалический барьер, изменяют функциональное состояние спин-

номозговых центров, влияют на возбудимость и аккомодацию двигательного аппарата [12]. Соли ЖК (холаты, дезоксихолаты, монокетохолаты и таурохолаты) способствуют накоплению родамина-123 в клетках эндотелия мозга крыс, увеличивая текучесть мембраны

клеток [16]. Снижение возбудимости нерва наиболее выражено при действии дезоксихолата натрия, наименее — под влиянием холата натрия [4]. Повышение уровня ЖК в крови, а значит и в нервной системе, вызывает угнетение возбудимости ее и уменьшение соответствующих симптомов при ряде заболеваний. Показано неблагоприятное влияние повышенного содержания желчных кислот в крови на состояние свертывающей системы у детей [11]. Повышение содержания ЖК изменяет дыхательную функцию Новозелландских кроликов [15]. Поэтому в последнее время исследуется уровень ЖК в крови не только при поражении гепатобилиарной, но и нервной системы (болезнь Альцгеймера, эпилепсия и др.). На основании этих данных разрабатываются схемы лечения больных препаратами ЖК [14].

В связи с этим количественное определение ЖК в сыворотке крови приобретает важное значение в целях диагностики и оценки эффективности лечения ряда заболеваний. Значительное распространение заболеваний печени и желчевыводящей системы, а также трудности их распознавания побуждают искать более надежные и достаточно информативные методы диагностики [2, 7, 9, 10, 13]. В связи с этим количественное определение ЖК в сыворотке крови приобретает важное значение в целях диагностики и оценки эффективности лечения патологии гепатобилиарной системы. Ранее существующие спектрофотометрические и флуориметрические методы исследования ЖК в сыворотке крови, к сожалению, слишком трудоемки и менее информативны [1, 3, 5, 6]. В связи с этим необходимы новые, более чувствительные и доступные способы определения ЖК в сыворотке крови.

Цель исследования — отработать метод определения желчных кислот в крови человека.

Материал и методы исследования

Для количественного определения содержания ЖК в крови нами выбран метод газожидкостной хроматографии. Эффективность его показана на примере определения холевой, хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот.

Указанные кислоты выделяли из сыворотки крови методом твердофазной экстракции. Для анализа достаточно 0,5 мл венозной крови, полученной стандартным способом. Разбавленную в отношении 1:1 метанолом сыворотку «сажали» на патрон для твердофазной экстракции, содержащий сорбент С18. Патрон предварительно промывали 1 мл метанола и 1 мл воды со скоростью 2 капли в секунду. Сорбент элюировали изопропанолом, водой и метанолом по 1 мл с указанной скоростью. Первые две фракции не содержали аналитов и отбрасывались.

Аналиты элюировались метанолом в конический приемник. Метанол сдували азотом досуха при небольшом нагревании (60–70 °С). К сухому остатку добавляли 1 мл диазометана в диэтиловом эфире, интенсивно встряхивали и давали эфиру испариться. К сухому остатку добавляли 0,1 мл трифторуксусного ангидрида, интенсивно встряхивали, добавляли 0,2 мл гексана, и аликвоту полученного раствора вводили в хроматограф.

Анализ проводили на хроматографе «Хромос ГХ-1000» (Россия) с капиллярной колонкой HP-5 длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной пленки жидкой фазы 0,32 мкм. Температура испарителя 290 °С, детектора (пламенно-ионизационный) 320 °С. Температуру термостата колонки программировали следующим образом: стартовую температуру 280 °С поддерживали в течение 3 мин, затем со скоростью 2 °С/мин повышали до 300 °С; при указанной температуре выдерживали в течение 5 мин, затем со скоро-

стью 4 °С/мин повышали температуру до 310 °С; при этой температуре доводили анализ до завершения (около 20 мин). Общее время температурной программы составляло немногим более 40 мин.

Для стабильного воспроизведения хроматографического процесса газ-носитель (азот 99,99%) подавался с постоянной линейной скоростью 25 см/с. Для защиты колонки от перегрузки на «сброс» из испарителя подавалось 10 мл/мин газа-носителя, что обеспечивало коэффициент деления пробы 1:7.

Статистический анализ материала осуществляли с помощью программы «Microsoft Excell». При нормальном распределении определяли среднюю арифметическую (M) и ошибку средней ($M \pm m$). Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Хроматограмма тестовой смеси желчных кислот, добавленных к сыворотке крови в количестве 0,2 мг/мл, представлена на рис. 1.

Как видно из данной хроматограммы, метод достаточно чувствителен для определения реального содержания желчных кислот. При этом концентрация холевой кислоты составила $2,85 \pm 0,008$ мг/мл, хенодезоксихолевой — $2,79 \pm 0,01$ мг/мл, литохолевой — $3,09 \pm 0,009$ мг/мл, дезоксихолевой — $1,33 \pm 0,01$ мг/мл и урсодезоксихолевой — $0,3 \pm 0,005$ мг/мл, в сумме $10,36 \pm 0,03$ мг/мл. Пол и возраст не оказывают влияния на содержание желчных кислот. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными другими исследователями [8].

Для определения меньших концентраций может быть использована конфигурация хроматографа с электрозахватным детектором. Очистка экстракта методом твердофазной экстракции позволяет надежно избавляться от влияния компонентов матрицы на хромато-

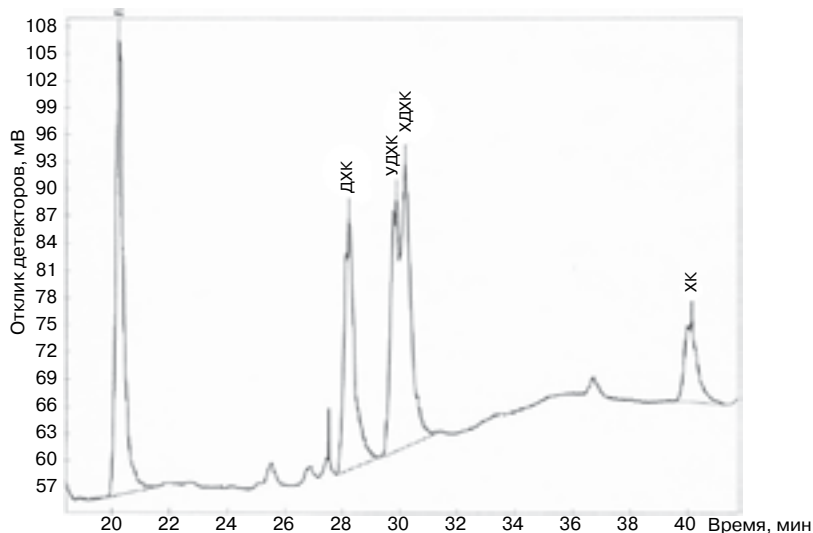


Рис. 1. Хроматограмма желчных кислот сыворотки крови человека.

графический процесс. Не идентифицированные артефакты на хроматограмме могут принадлежать другим желчным кислотам или их конъюгатам с таурином или глицином, но они не мешают количественному определению целевых аналитов.

Выводы

Определение основных желчных кислот в сыворотке крови методом ГЖХ является достаточно информативным. Практическая значимость метода заключается

в том, что эти данные можно использовать для дифференциации различной патологии печени и желчевыделительной системы, а также для изучения клиренса желчных кислот в нагрузочных пробах.

Точное определение содержания желчных кислот в сыворотке крови приобретает важное значение для оценки эффективности лечения при использовании различных литолитических препаратов с целью химического растворения желчных камней.

Результаты исследования состава и содержания желчных кислот могут быть применены для определения функционального состояния гепатобилиарной системы. Все это показывает перспективность исследований по выявлению связей между показателями концентрации желчных кислот и других компонентов желчи, их трансформацию, а также совершенствование методов их определения.

Список литературы

1. Андрейчин М. А., Бойко Е. В., Иващенко О. И. Содержание желчных кислот в сыворотке крови больных хроническими воспалительными заболеваниями печени и желчных путей // *Клин. мед.*— 1976. — Т. 54, № 4. — С. 107–109.
2. Буеверов А. О., Грязин А. Е. Клинические аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах // *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*— 2006. — № 2. — С. 4–10.
3. Бурка А. А., Неборачко В. С. Определение содержания желчных кислот в сыворотке крови больных острым холециститом // *Клин. хирургия.*— 1977. — № 12. — С. 18–21.
4. Ганиткевич Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. Киев «Наукова думка», 1980. — 180 с.
5. Громашевская Л. Л., Неборачко В. С. Желчные кислоты в сыворотке крови в норме и при патологических состояниях печени / *Успехи гепатологии.* Рига, 1982. — Вып. 16. — С. 139–146.
6. Иванченкова Р. А., Бочарова Д. В., Ветшев П. С. и др. Диагностическое значе-

ние определения желчных кислот сыворотки крови при желчнокаменной болезни // *Сов. мед.*— 1985. — № 5. — С. 106–110.

7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В. и др. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваск. тер. и профилактика.*— 2009. — № 3. — С. 69–77.

8. Janzen N., Sander S., Terhardt M., Das A. M. et al. Rapid quantification of conjugated and unconjugated bile acids and C27 precursors in dried blood spots and small volumes of serum // *J. Lipid. Res.*— 2010 — Vol. 51, N 6 — P. 1591–1598.

9. Kichian K., Gramlich L. M., Bain V. G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes // *Clin. Invest. Med.*— 2009. — Vol. 4. — P. 199–200.

10. Lefkowitz J. H. Hepatobiliary pathology // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2006. — Vol. 19. — P. 185–193.

11. Mikov M., Fawcett J. P., Kuhajda K., Kevresan S. Pharmacology of bile acids and their derivatives: absorption promoters and therapeutic agents // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.*— 2006. — Vol. 31, N 3. — P. 237–251.

12. Moseley R. H. Liver and biliary tract // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2007. — Vol. 19. — P. 181–184.

13. Magnusson M., Fischler B., Svensson J., Petri P., Schulman S., Németh A. Bile acids and coagulation factors: paradoxical association in children with chronic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2013. — Vol. 25, N 2. — P. 152–158.

14. Parry G. J., Rodrigues C. M., Aranha M. M., Hilbert S. J., Davey C., Kelka R. P., Low W. C., Steer C. J. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic Acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Clin Neuropharmacol.*— 2010. — Vol. 33, N 1. — P. 17–21.

15. Wang F., Zhao C., Tian Y., Yin Y. Effect of high blood levels of bile acid on respiratory functions of New Zealand rabbits // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.*— 2013. — Vol. 33, N 8. — P. 1181–1184.

16. Yang L., Fawcett J. P., Ostergaard J., Zhang H., Tucker I. G. Mechanistic studies of the effect of bile salts on rhodamine 123 uptake into RBE4 cells // *Molec. Pharmacol.*— 2012. — Vol. 9, N 1. — P. 29–36.

Комплексная эластография печени: алгоритм выбора методики при диффузных заболеваниях печени

Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Морозова Татьяна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: t.g.morozova@yandex.ru
Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: bor55@yandex.ru

Цель исследования. Обосновать выбор методов эластографической диагностики при комплексном обследовании пациентов с *диффузными заболеваниями печени* (ДЗП).

Материал и методы. Обследованы 119 больных с ДЗП (основная группа): 97 (81,5%) мужчин и 22 (18,5%) женщины, и 53 здоровых человека (контрольная группа). Для определения стадии фиброзного процесса в паренхиме печени проводили ее комплексное эластографическое исследование: транзитную эластографию, трансабдоминальную компрессионную эластографию, компрессионную эластографию при эндосонографии, эластографию сдвиговых волн.

Результаты. На основании результатов комплексного эластографического исследования установлены значения жесткости паренхимы печени у здоровых лиц. Невозможность проведения исследования в VIII сегменте была обусловлена анатомическими особенностями и техническими ограничениями эластографических методик ($p \leq 0,05$). Представленные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между показателями, установленными в обеих группах при комплексном эластографическом исследовании ($p \leq 0,05$), и отсутствии различий в результатах эластометрии у больных стеатогепатитом и здоровых лиц ($p \geq 0,01$).

Выводы. На основании результатов оценки эластографических показателей сегментов печени у здоровых лиц стандартизированы показатели эластографии у пациентов с ДЗП. Полученные данные позволяют комбинировать методы инструментальной диагностики и модифицировать алгоритм обследования пациентов. При различных комбинациях методов эластографии их специфичность составила 98,9%, чувствительность – 95,1%, точность – 96,9%.

Ключевые слова: комплексная эластография, диффузные заболевания печени.

Comprehensive liver elastography: technique choice algorithm at diffuse liver diseases

T.G. Morozova, A.V. Borsukov

Aim of investigation. To substantiate choice of elastography methods at comprehensive investigation of patients with *diffuse liver diseases* (DLD).

Material and methods. Overall 119 patients with DLD (main group) were investigated: 97 (81,5%) men and 22 (18,5%) women, control group included 53 healthy patients. Stage of liver parenchyma fibrosis was assessed by comprehensive elastography study, that included transient elastography, transabdominal compression elastography, compression elastography at endosonography, shear waves elastography.

Results. Values of liver parenchyma stiffness at healthy patients were established according to results of comprehensive elastographic investigation. Unavailability of the VIII segment for investigation has been

caused by anatomic features and technical limitations of elastography techniques ($p \leq 0,05$). Presented data testify to presence of statistically significant differences between scores of the both groups at comprehensive elastographic study ($p \leq 0,05$), and absence of differences of elastometry data at steatohepatitis and healthy patients ($p \geq 0,01$).

Conclusions. According to results of elastography scores estimation for liver segments in healthy patients scores of elastography at DLD were standardized. The received data allow to combine methods of instrumental diagnostics and to modify diagnostic algorithm. At various combinations of elastography methods their specificity was 98,9%, sensitivity – 95,1%, diagnostic accuracy – 96,9%.

Key words: comprehensive elastography, diffuse liver diseases.

Введение

Получение адекватного результата эластографического обследования больных с *диффузными заболеваниями печени* (ДЗП) – одна из актуальных проблем на современном этапе развития лучевой диагностики [1, 2, 4, 10]. Одним из ключевых факторов, определяющих точность диагностики, следует считать возможность использования в алгоритме обследования пациентов наряду с широко известными инструментальными методами такого метода, который позволил бы подтвердить или исключить диагноз [3, 5, 8, 9, 11]. В сложившейся в настоящее время ситуации, характеризующейся тем, что не все лечебные учреждения полностью оснащены высокотехнологичным оборудованием, необходимым для проведения обследования больных, требуется создание алгоритмов, обеспечивающих индивидуальный подход к каждому пациенту и, следовательно, возможность использования не только полного стандартного алгоритма обследования, но и его сокращенного варианта на том или ином этапе по усмотрению врача [8, 10, 11, 12].

Печень – мультисекторный и мультисегментарный орган, но разделение ее на сегменты необходимо не только для четкой локализации очаговых изменений в ее ткани, но и для оценки прогрессирования фиброзного поражения в ней, которое с точки зрения патолого-анатомического процесса развивается неравномерно [1, 2, 7, 10, 12]. С учетом того, что границами секторов и сегментов печени являются малососудистые участки, где нет анастомозов между желчными протоками, а сосудистые анастомозы малочисленны, возможности эластографических методов при исследовании печени расширяются в связи с отсутствием артефактов. Сегменты печени, являющиеся пирамидальными участками, группируясь, образуют анатомические сектора, каждому из которых при исследовании требуются определенное внимание и логистический подход.

Внедрение ультразвуковой эластографии в медицинскую практику врачи рассматривают как «режим, не всегда понятный для пользователя» [8]. Информативность эластографии обусловлена тем, что большинство злокачественных новообразований имеет более

жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли [8, 9, 10, 11]. На обычном *ультразвуковом* (УЗ) изображении они иногда практически неразличимы. Диффузные изменения, например такие как цирроз печени, дифференциация которого затруднена при проведении традиционной УЗ-диагностики, могут быть выявлены благодаря оценке жесткости тканей [1, 3, 7, 9, 12]. Нормальные ткани различаются по жесткости не только с патологически измененными тканями, но и между собой, и это свойство нужно использовать при диагностике.

Цель настоящего исследования – обосновать выбор методов эластографической диагностики при комплексном обследовании пациентов с диффузными заболеваниями печени.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 119 больных с ДЗП: 97 (81,5%) мужчин и 22 (18,5%) женщины (основная группа; табл. 1), и 53 здоровых человека (контрольная группа).

Контрольная группа была образована с целью оценки значений

Таблица 1. Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Группа	Средний возраст, годы	Мужчины		Женщины		Итого ...	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-я (n=40) – стеатогепатит	38,5±8,34	31	32	9	40,9	40	33,7
2-я (n=45) – гепатит	45,6±1,65	37	38,2	8	36,4	45	37,8
3-я (n=34) – цирроз	44,3±9,42	29	29,8	5	22,7	34	28,5
Всего ...	46,85±11,6	97	100	22	100	119	100

Примечание. $p \geq 0,05$

жесткости паренхимы печени по сегментам у здоровых лиц для разработки схем эластографического исследования. Статистически значимых различий по гендерному составу между группами не выявлено (χ^2 – $p \geq 0,05$). Медиана (интерквартильный размах) возраста составила в основной группе 43 (38–46) года, в контрольной – 45 (39–49) лет ($p=0,81$). Референтным методом служила биопсия печени, произведенная 53 (44,5%) обследуемым, которые предварительно подписали информированное согласие. Для подтверждения клинического диагноза ДЗП был проведен анализ лабораторных (общий и биохимический анализы крови) и инструментальных (ультразвуковое исследование – УЗИ – органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС) методов исследования.

При анализе структуры соматической патологии у больных в двух исследуемых группах (в контрольной группе это было необходимо с целью исключения заболеваний, приводящих к развитию фиброзного процесса в паренхиме печени) установлено, что у них часто регистрировали заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит. У 51 (42,8%) пациента основной группы выявлены заболевания сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, вторичная кардиомиопатия) и дыхательной (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит) систем.

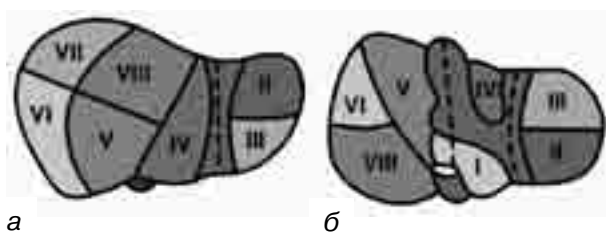


Рис. 1. Сегментарное строение печени по Couinaud (1954). а – диафрагмальная поверхность; б – висцеральная поверхность. Римскими цифрами обозначены сегменты [Сапин М.Р. Анатомия человека, 2001].



Рис. 2. Схема проведения транзистентной эластографии печени. 1 – эластографический датчик; 2 – паренхима печени; 3 – объем зоны измерения $40 \times 10 \text{ мм}^3$.

С целью стандартизации алгоритма комплексного эластографического исследования паренхимы печени на первом этапе проводили ее сегментарное исследование у пациентов контрольной группы ($n=53$), а затем – основной ($n=119$). Для определения стадии фиброзного процесса в паренхиме печени на основании данных, полученных в контрольной группе, выполняли комплексное эластографическое исследование печени у пациентов основной группы. Всем обследуемым проводили УЗИ печени в В-режиме и режиме цветного доплеровского картирования. Транзистентную эластографию (ТЭ) осуществляли на аппарате «FibroScan» («Echosens», Франция), компрессионную эластографию (КЭ) – на аппарате «Hitachi Preirus» (Япония), КЭ при эндосонаграфии – на аппаратах («PENTAX EG 387OUTK+» «Hitachi Preirus», эластографию сдвиговых волн (ЭСВ) – на аппарате «Ангиодин-Ультра» («Bioss», Россия). Цели проводимых

исследований – четкая топическая диагностика фиброзного процесса в печени и оценка его распространенности (за основу взято деление печени на сегменты; рис. 1).

На основании результатов последовательного проведения эластографических исследований разных видов создавалось целостное представление об исследуемом органе.

Трансабдоминальное эластографическое исследование проводили в положении пациента лежа на твердой ровной поверхности. При ТЭ трансдьюсер датчика устанавливали перпендикулярно межреберью, результат выражали в килопаскалях (кПа) (рис. 2); при КЭ ось линейного датчика направлена к оси сердца (с целью получения толчкообразных движений), результат выражали в индексе фиброза (LF) (рис. 3); при ЭСВ с помощью конвексного датчика создавали «акустическое окно» и в последующем получали окраску «зоны интереса» паренхимы печени, результат выражали в кПа и метрах в секунду (м/с) (рис. 4); в случае проведения КЭ при эндосонаграфии направление сканирования конвексного датчика совпадало с осью эндоскопа, требовался плотный контакт всей его рабочей поверхности с «зоной интереса» (длительность устойчивого контакта составляла не менее 3–5 с), получали коэффициент разницы (SR) в условных единицах (рис. 5).

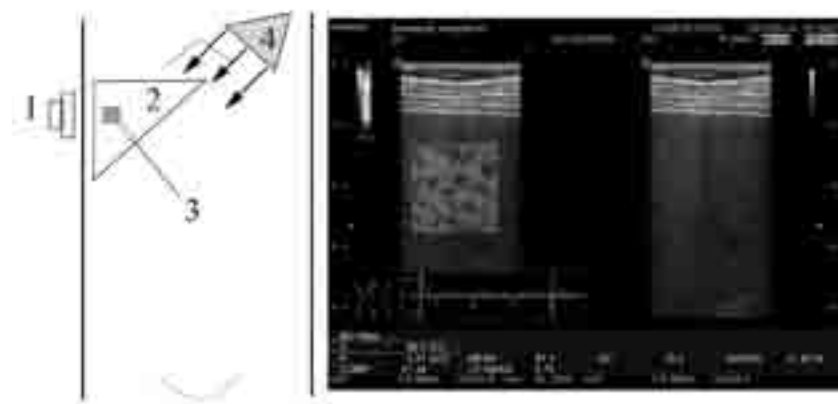


Рис. 3. Методика и результаты компрессионной эластографии печени. 1 – эластографический датчик; 2 – паренхима печени; 3 – площадь зоны измерения (трансабдоминально) 25×25 мм²; 4 – передаточные толчки при сокращении сердечной мышцы.



Рис. 4. Методика и результаты эластографии сдвиговых волн. 1 – эластографический датчик; 2 – паренхима печени; 3 – площадь зоны измерения 6–8 мм².



Рис. 5. Методика и результаты компрессионной эластографии при эндосонографии. 1 – эхоэндоскоп с ультразвуковым датчиком на конце; 2 – паренхима печени; 3 – желудок; 4 – двенадцатиперстная кишка; 5 – площадь зоны измерения от ≈ 10×10 до 40×40 мм².

Для стабилизации эластографической картины при эндосонографии целесообразно использование седативных средств до или во время исследования, иначе увеличивается активность пациента, в результате

чего значительно искажаются получаемые данные. Объем зоны измерения во время проведения КЭ при эндосонографии зависит от индивидуальных особенностей пациента: переносимости им процедуры,

особенностей строения желудка и двенадцатиперстной кишки, формы и размеров печени.

Сравнение средних величин показателей в группах больных проводили с применением непараметрических и параметрических критериев. Анализ полученных данных осуществляли с помощью статистической программы SPSS 17.0. С целью определения пригодности выбранной модели алгоритма для прогнозирования рассчитывали площадь под кривой (area under the curve – AUC) ROC (receiver operating characteristic) и соответствующий 95% доверительный интервал. Проведена оценка чувствительности, специфичности и точности выбранной модели исследования. Различие между сравниваемыми средними значениями показателей оценивали с использованием величин стандартного отклонения и считали достоверным при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).

Результаты исследования и их обсуждение

На основании данных, полученных при комплексном эластографическом исследовании паренхимы печени, составлена таблица результатов оценки основных эластографических параметров (табл. 2).

При комплексном эластографическом исследовании использовали принцип «мультисекторности» и «мультисегментарности» печени. Проведен анализ возможных результатов эластографических показателей по сегментам печени в контрольной группе (табл. 3).

Таким образом, на основании результатов комплексного эластографического исследования паренхимы печени удалось установить значения ее жесткости у здоровых лиц. Невозможность проведения исследования в VIII сегменте была обусловлена анатомическими особенностями и техническими ограничениями эластографических методов ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Результаты оценки основных эластографических параметров

Вид эластографии	Основные оценочные параметры					
	основа метода	градация измерений	размер зоны исследования паренхимы печени	стандартная локализация (сегменты)	временные затраты, мин	необходимое оснащение кабинета эластографии
ТЭ	Одномоментная импульсная эластография путем создания механического толчка	Количественная оценка, кПа	40×10 мм ³	VI, VII	5–7	Специальный эластографический аппарат
КЭ	Использование сердечного толчка при получении результатов компрессии	Качественная оценка, у.е.	25×25 мм ²	VI, VII	15–40	УЗ-аппарат + специальная программа по обработке УЗ-сигнала
КЭ при эндосонографии	Компрессия зоны исследования эндосонографическим датчиком	Качественная оценка, у.е.	От ≈10×10 — 40×40 мм ²	I, II, III, IV, V	15–20	УЗ-аппарат + специальная программа по обработке УЗ-сигнала + эхоэндоскоп
ЭСВ	Оценка импульсов, возникающих от сдвиговых поперечных волн	Количественная оценка, кПа и/или м/с	6–8 мм ²	II, III, IV, V, VI, VII	3–5	УЗ-аппарат + специальная программа по обработке УЗ-сигнала

Таблица 3. Результаты комплексного эластографического исследования сегментов печени у здоровых лиц

Вид эластографии	Сегменты печени							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
ТЭ, кПа	–	–	–	–	–	3,1–6,7	3,2–6,8	–
КЭ, у.е.	–	–	–	–	–	2,4–3,1	2,5–3,0	–
КЭ при эндосонографии, у.е.	5,1–8,0	5,0–7,4	6,3–7,7	6,8–7,2	6,7–7,2	–	–	–
ЭСВ, кПа	–	3,7–6,8	3,5–6,1	3,6–6,0	3,8–6,2	3,6–6,0	3,5–6,3	–

Таблица 4. Результаты комплексного эластографического исследования паренхимы печени у пациентов с ее диффузными заболеваниями

Вид эластографии	Стадии фиброза печени				
	F0 (стеатогепатит)	F1 (гепатит)	F2 (гепатит)	F3 (гепатит)	F4 (цирроз)
ТЭ, кПа	3,3–6,5	3,5–6,9	7,4–8,3	8,5–10,3	≥ 17,4
КЭ, у.е.	2,8–3,1	2,9–3,0	2,0–3,4	3,3–4,0	4,0–5,5
КЭ при эндосонографии, у.е.	4,1–7,1	8,3–8,9	8,1–9,5	10,2–14,1	12,6–72,4
ЭСВ, кПа	3,5–7,2	7,4–9,7	10,2–21,5	23,9–52,7	64,2–84,9

На следующем этапе проводили комплексное эластографическое исследование паренхимы печени у пациентов с ДЗП (табл. 4).

Представленные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между показателями, полученными в обеих груп-

пах при комплексном эластографическом исследовании паренхимы печени ($p \leq 0,05$), и отсутствии различий в результатах эластометрии у пациентов со стеатогепатитом и здоровых лиц ($p \geq 0,01$). Результаты комплексного эластографического исследования позволили выявить

достоинства и недостатки каждого метода (табл. 5).

Внутри алгоритма комплексного эластографического исследования имеется элемент взаимозаменяемости, который позволяет врачу корректировать алгоритм, сокращая его, т.е. не проводя то или иное

Вид эластографии	Признаки	
	положительные	отрицательные
ТЭ, кПа	Неинвазивная, результат получают одновременно, не требуется специальная подготовка пациента	«Слепой» осмотр (нет визуализации органа), достоверны показатели, получаемые при исследовании только двух сегментов
КЭ, у.е.	Неинвазивная, соприкосновение датчика с поверхностью органа через тонкую оболочку пищеварительной трубки	Длительная процедура (15–40 мин); невозможно использовать при нарушениях сердечного ритма и хронической сердечной недостаточности, обязательна специальная подготовка пациента
КЭ при эндосонографии, у.е.	Исследование сегментов, недоступных при ТЭ и КЭ, с помощью транскутанного метода эластографического исследования, соприкосновение датчика с поверхностью органа через тонкую оболочку пищеварительной трубки	Длительная процедура; необходима предварительная подготовка пациента (назначение седативных средств); при плохой переносимости ЭГДС невозможно проведение эндосонографии (индивидуальные особенности, анатомические особенности, технические ограничения), необходимо участие двух специалистов (врач-эндоскопист и врач – специалист по УЗ-диагностике), необходимость в специализированном кабинете эндосонографии
ЭСВ, кПа	Возможность исследования всех сегментов, недоступных при ТЭ, КЭ и КЭ при эндосонографии	Обязательна специальная подготовка пациента

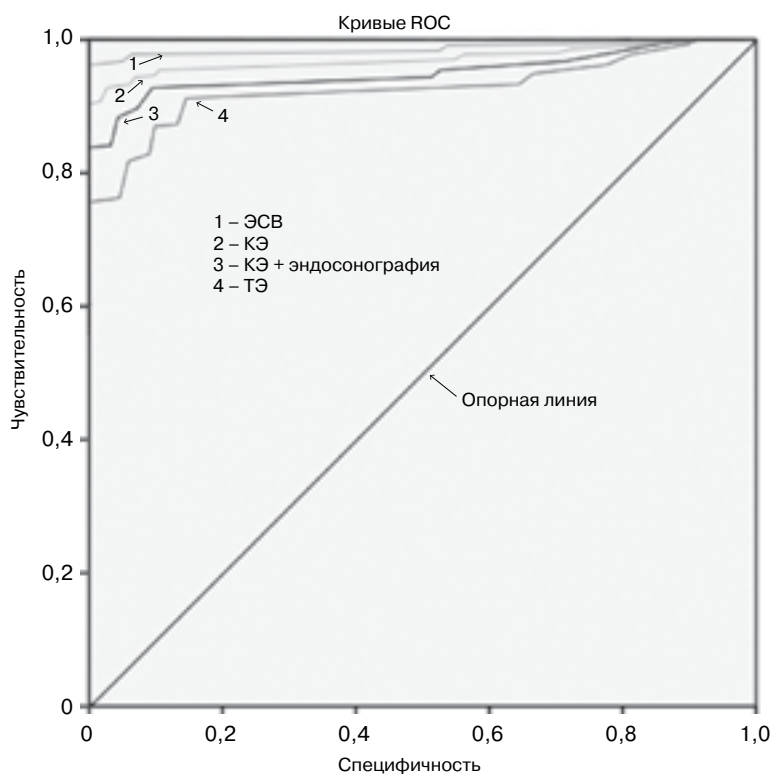


Рис. 6. ROC-кривые для оценки диагностической и прогностической значимости эластографических методик.

исследование (особенно с учетом временных затрат), или расширяя за счет параллельного проведения исследования (например, КЭ при

эндосонографии, КЭ или ЭСВ при УЗИ печени).

На втором этапе исследования определяли чувствитель-

ность, специфичность и точность эластографических методов. Так, для ТЭ специфичность составила 87,5%, чувствительность – 83,1%, точность – 85,7%, AUC была равной 0,801 с 95% доверительным интервалом [0,793–0,899]; для КЭ – 91,8; 86,5; 89,6% и 0,902 с 95% доверительным интервалом [0,897–0,973]; для КЭ при эндосонографии – 89,9; 87,3; 86,5% и 0,895 с 95% доверительным интервалом [0,879 – 0,965]; для ЭСВ – 98,9; 93,7; 95,2% и 0,995 с 95% доверительным интервалом [0,954–0,998]. При комплексном эластографическом исследовании с использованием различных комбинаций методов эластографии специфичность равнялась 98,9%, чувствительность – 95,1%, точность – 96,9%. ROC-кривые представлены на рис. 6. AUC достоверно значимо отличается от 0,5 (p-value=0,0001).

Таким образом, эта модель логистической регрессии пригодна для оценки значимости комплексного эластографического исследования.

Выводы

1. Знание достоинств и недостатков эластографических методов исследования позволяет индивидуально подходить к обследованию каждого пациента и модифицировать его алгоритм.

2. Разработанные схемы проведения эластографических исследований дают возможность комбинировать методы инструментальной диагностики: ТЭ – при ДЗП в

качестве мониторинга результатов лечения, замена повторной биопсии после лечения; КЭ – в качестве метода дифференциальной диагностики гепатита и цирроза печени при отсутствии у пациентов хронической сердечной недостаточности и нарушении сердечного ритма; КЭ при эндосонографии – в качестве уточняющей методики при локализации патологических зон в воротах печени или сегментах, расположенных ближе к висцеральной

поверхности печени, когда возникают затруднения для проведения других видов эластографии; ЭСВ – при ДЗП, циррозе печени с асцитом и без него, очаговых поражениях печени.

3. Специфичность комплексно-эластографического исследования при использовании различных комбинаций методов эластографии составляет 98,9%, чувствительность – 95,1%, точность – 96,9%.

Список литературы

1. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н., Никифоровская Е.Н., Перегудов И.В., Морозова Т.Г. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Смоленск: Смоленская гор. типография; 2011. 276 с.
2. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., Сафронова М.А., Иванов Ю.В., Казакова О.П., Мамошин А.В. Опыт внедрения рекомендаций по стандартизированной методике компрессионной соноэластографии поверхностных органов и структур // Мед. визуализация. – 2014. – № 4. – С. 122–131.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Воронкова Н.В. и др. Обратимость вирусного цирроза печени (клиническое наблюдение) // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 4. – С. 15–18.
4. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Мациевич М.В. Возможности этиотропной терапии больных вирусным циррозом печени // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2014. – № 6. – С. 11–17.
5. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 1. – С. 79–84.
6. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Эндосонографический мониторинг в комплексной диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и желудка // Клин. практика. – 2014. – № 2 (18). – С. 35–41.
7. Постнова Н.А., Васильев А.Ю. Возможности эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике изменений молочных желез // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 24–30.
8. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике: Обзор // Мед. алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. – 2013. – № 3–4. – С. 5–21.
9. Руденко О.В., Сафронов Д.В., Рыхтик П.И., Гурбатов С.Н., Романов С.В. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластография на сдвиговой волне: Лекция // Радиология – практика. – 2014. – № 4 (46). – С. 62–72.
10. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology // *Ultraschall in Med.* – 2013. – N 34. – P. 169–184.
11. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128, № 2. – P. 343–350.
12. Cosgrove D., Bamber J., Dietrich C.F. et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications // DOI [http:// dx. doi. org/10.1055/s-0033-1335375](http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335375) Published on-line: 2013.

К вопросу о диагностике хронической абдоминальной ишемической болезни

(Клинические наблюдения)

Н.Б. Горькова, О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, И.Х. Сытдыков

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Горькова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Рубаненко Олеся Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Контактная информация: olesya.rubanenko@gmail.com

Фатенков Олег Вениаминович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Сытдыков Ильнар Халикович – старший лаборант кафедры факультетской терапии

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Цель публикации. Поделиться с врачебной аудиторией опытом диагностики синдрома абдоминальной ишемической болезни.

Основные положения. В работе представлены 3 клинических наблюдения пациентов с хронической абдоминальной ишемической болезнью (АИБ). В каждом случае этиология заболевания была разной (приобретенная тромбофилия, атеросклеротическое поражение, экстравазальная компрессия чревного ствола).

Выводы. Все случаи АИБ отличались сложностью диагностического процесса, потребовавших проведения ультразвукового исследования, компьютерной томографии с ангиографией, аортографии, что позволило верифицировать диагноз и определить дальнейшую тактику ведения и лечения больных.

Ключевые слова: хроническая абдоминальная ишемическая болезнь, тромбофилия, атеросклероз, компрессия чревного ствола.

Chronic abdominal ischemic disease (Clinical cases)

N.B. Gorkova, O.A. Rubanenko, O.V. Fatenkov, I.Kh. Sytdykov

The aim of the publication. Duly diagnostics of abdominal ischemic syndrome is difficult issue having high clinical value.

Key points. Article presents 3 clinical cases of patients with chronic abdominal ischemic disease. In each case etiology of disease was different (acquired thrombophilia, atherosclerotic lesion, extravascular compression of celiac trunk)

Conclusions. All cases differ by complexity of diagnostic examination with obligatory utilization of ultrasound investigation, computer tomography with angiography, aortography that allows to verify diagnosis and to determine further management approach and treatments of patients.

Key words: chronic abdominal ischemic disease, thrombophilia, atherosclerosis, compression of celiac trunk.

В работе представлены 3 клинических наблюдения пациентов с хронической абдоминальной ишемической болезнью. В каждом случае этиология заболевания была разной (приобретенная тромбофилия, атеросклеротическое поражение, экстравазальная компрессия чревного ствола), однако все они отличались сложностью диагностического поиска с обязательным проведением ультразвукового исследования, компьютерной томографии с ангиографией, аортографии. Такой диагностический подход позволяет верифицировать диагноз и определить дальнейшую тактику ведения и лечения больных.

Термин *синдром хронической абдоминальной ишемии* (ХАИ) предложен в 1979 г. А.В. Покровским. По мнению авторов, причина возникновения болей при данном синдроме обусловлена недостатком притока крови к активно функционирующим органам брюшной полости вследствие нарушения кровотока по измененным висцеральным артериям, и соответствует стенокардии напряжения.

Клиническая картина нарушения абдоминального кровообращения проявляется в виде двух основных форм — острой и хронической.

Острая форма, ведущая к развитию инфаркта кишечника, имеет более или менее отчетливую симптоматику и в большинстве случаев правильно и своевременно диагностируется. В то время как клиническая картина хронической **абдоминальной ишемической болезни** (АИБ) более стерта и может протекать под «маской» других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Больные с синдромом ХАИ встречаются значительно чаще, чем диагностируется эта патология, так как неопределенная клиническая картина болезни затрудняет ее изучение и диагностику. Это объясняется как тяжестью самого синдрома, так и наличием коморбидной патологии (хроническая сердечная недостаточность, ише-

мическая болезнь сердца и др.). Усугубляют ситуацию нарушения в системе гемостаза (гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, повышение гематокрита, активация процессов пероксидации), приводящие к повышению вязкости крови [1].

Своевременная диагностика синдрома АИБ является актуальной проблемой, имеющей важное клиническое значение. Для решения ее в диагностический алгоритм исследования органов пищеварения должны быть включены такие современные усовершенствованные технологии комплексной эхографии, как ультразвуковая доплерография, расширенная объемной реконструкцией ультразвукового изображения брюшного отдела аорты и ее артерий, позволяющая изучить качественные и количественные показатели кровотока [2]. Кроме того, широкое внедрение компьютерной томографии с ангиографией, надежного метода верификации заболеваний органов брюшной полости, позволяет поставить правильный диагноз [3].

Хроническая абдоминальная ишемия при первом стационарном обследовании выявляется только у

16,6% больных. Как правило, этот диагноз устанавливается лишь после повторного длительного обследования в поисках различных функциональных и органических заболеваний органов брюшной полости [4]. В качестве примера приводим 3 клинических случая.

Больная К. 75 лет поступила с жалобами на постоянную боль в левом подреберье, эпигастрии, чувство вздутия живота, частый жидкий стул (3–4 раза в сутки). Такая симптоматика сохраняется около года, в течение последних 2 недель боли стали интенсивнее. Из анамнеза известно, что 10 лет назад оперирована по поводу желчнокаменной болезни, год назад больная перенесла операцию по устранению дефекта межпредсердной перегородки; страдает фибрилляцией предсердий персистирующей формы с частыми рецидивами, гипертонической болезнью. За 6 мес до госпитализации был острый тромбоз глубоких вен правой ноги.

При осмотре: кожный покров бледный, страдальческое выражение лица. Язык влажный, живот округлой конфигурации, свободная

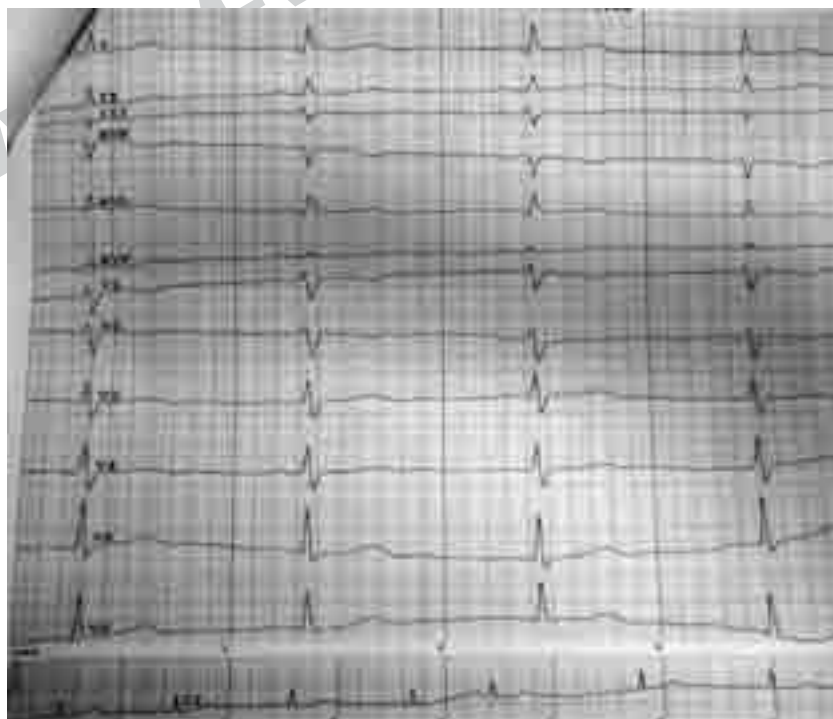


Рис. 1. ЭКГ пациента при поступлении

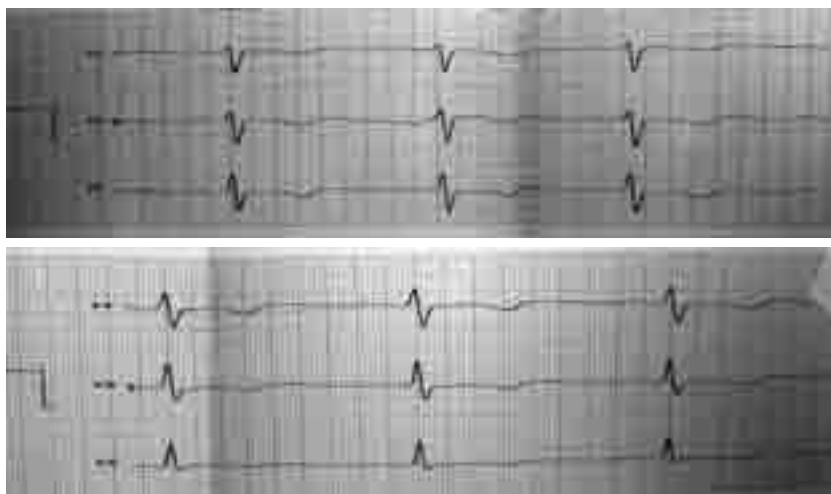


Рис. 2. ЭКГ пациента во время болевого синдрома

жидкость в брюшной полости не определяется. При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастрии и левом подреберье. Учитывая жалобы и данные осмотра, поставлен диагноз билиарнозависимого панкреатита и начато соответствующее лечение. При этом показатели биохимического анализа крови (активность амилазы и липазы, печеночные пробы) в норме; в анализе кала — мышечные волокна, нейтральные жиры. Эффекта от проводимой терапии спазмолитиками, антацидами, ферментными препаратами достигнуто не было. На ЭКГ при поступлении выраженных изменений не обнаружено, но на ЭКГ, снятой во время интенсивных болей в левом подреберье и околопупочной области, появились отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_6 (рис. 1).

После уменьшения интенсивности болей зубцы Т на ЭКГ вновь стали положительными (рис. 2).

Мы посчитали с учетом данных анамнеза (фибрилляция предсердий, операция на сердце, тромбоз глубоких вен), что жалобы обусловлены АИБ, вторичной тромбофилией. Больная была дообследована. Обращало внимание повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы до 38,3 Ед/л. При ультразвуковом исследовании брюшного отдела аорты выявлены признаки атеросклеротического поражения,

при исследовании гемостаза — увеличение VIII фактора до 471% (норма 60–150%), растворимые фибринмономерные комплексы до 12,0 (норма до 0,4 мг%). Учитывая гиперкоагуляционный синдром, к лечению были добавлены фраксипарин, пентоксифилин, 4 сеанса плазмафереза. На фоне лечения самочувствие больной улучшилось: значительно снизилась интенсивность боли, нормализовались гемостазиологические показатели, что позволило считать выбранную тактику правильной.

Другой пример. Больной Ж. 64 лет поступил с жалобами на постоянную тошноту, которая беспокоит в течение 4 лет, последнее время очень мучительна, сопровождается иногда головокружением. В течение последнего года неоднократно лечился в стационаре с диагнозом: хронический гастрит, эрозивный, обострение. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), рефлюкс-эзофагит.*

Пациент получал различные схемы лечения (иррадиация *H. pylori*, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, антациды). Эффекта от лечения не было. При осмотре выражение лица страдальческое, кожный покров обычной окраски, артериальное давление 130 и 90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени пальпируется у края реберной дуги. Около пупка

выслушивается систолический шум. Данные фиброгастроскопии: эрозивный бульбит, дистальный катаральный рефлюкс-эзофагит. При проведении *ультразвукового исследования (УЗИ)* выявлены признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, в просвете аорты пристеночно лоцируются эхоплотные бляшки.

Поскольку предыдущее лечение больного по поводу гастрита и ГЭРБ с использованием традиционных подходов эффекта не дали, было предположено, что жалобы связаны с хронической абдоминальной ишемией. Это послужило основанием в ходе обследования сделать акцент на поиск сосудистой патологии. Проведено триплексное сканирование брюшного отдела аорты: по ходу ее выявлены кальцинированные бляшки типа III Б со стенозом в области бифуркации до 40–50%. При проведении трехмерной рентгеновской компьютерной ангиографии на фоне выраженного атеросклероза абдоминальных артерий отмечен локальный стеноз устья чревного ствола до 4,5 мм (рис. 3).

Далее в условиях хирургического отделения выполнена аортография, в ходе которой обнаружен кальциноз брюшной аорты, стеноз 49% по диаметру и 74% по площади в устье чревного ствола. Выполнено стентирование чревного ствола. Самочувствие значительно улучшилось, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Третий пример. Больная Б. 27 лет поступила с жалобами на постоянную мучительную тошноту в течение 3 лет. Постоянный прием домперидона, пантопрозола должного эффекта не дал. Проводилась антибактериальная терапия.

При осмотре выражение лица страдальческое. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологических изменений не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. При аускультации в околопупочной области слева локаль-

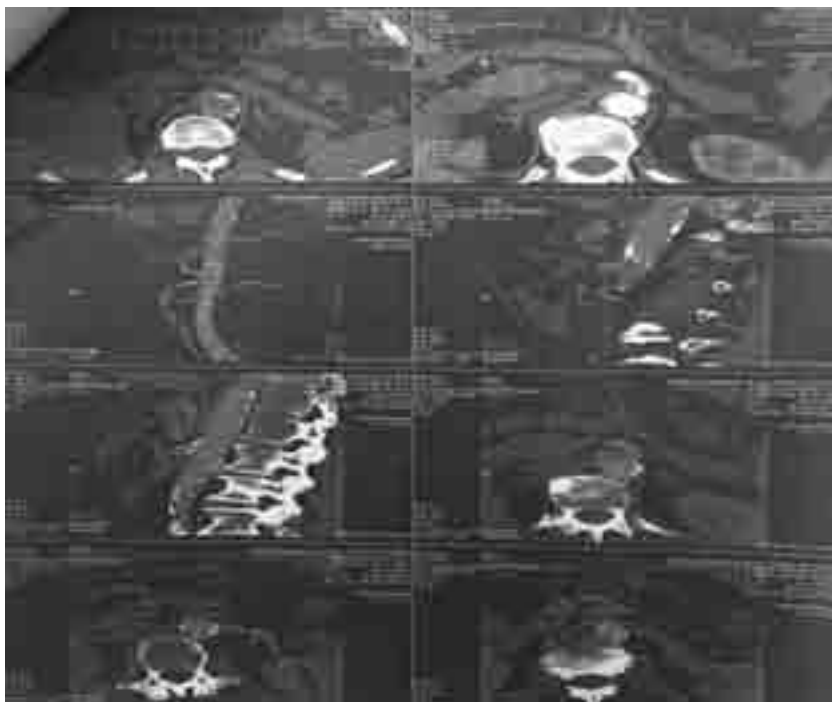


Рис. 3. Компьютерная ангиография висцеральных артерий

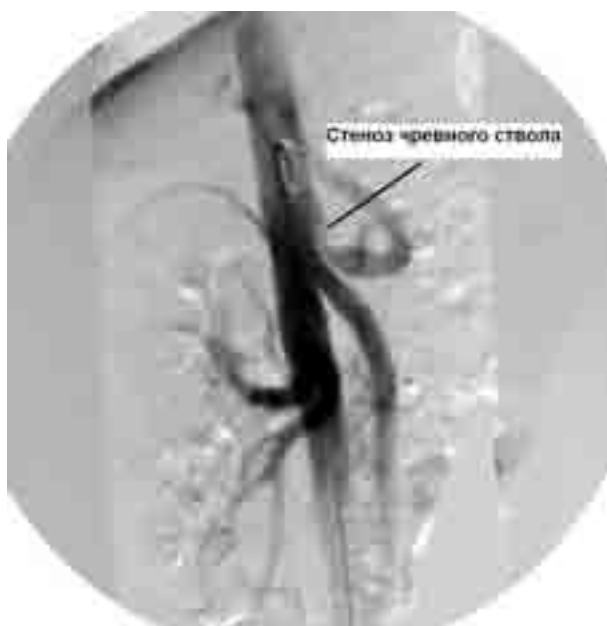


Рис. 4. Аортография и экстравазальная компрессия чревного ствола

но грубый систолический шум. При обследовании получены следующие результаты: общий анализ крови без патологии, активность АлАТ от 32 до 235 МЕ/л, АсАТ до 196 МЕ/л, остальные биохимические показатели в норме, маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Данные УЗИ: признаки хронического некалькулезного холецистита, размеры печени не увеличе-

ны, диффузные изменения печени. Учитывая наличие систолического шума в околопупочной области, проведено триплексное сканирование аорты и ее ветвей: выявлено локальное сужение чревного ствола. Данные аортографии: экстравазальная компрессия чревного ствола со стенозом 65% по диаметру и 89% по площади (рис. 4).

Для дальнейшего обследо-

вания и лечения больная переведена в хирургическое отделение.

Обсуждение результатов клинических наблюдений

Абдоминальная ишемическая болезнь — хроническое нарушение магистрального и органного кровотока в бассейне брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, которое приводит к возникновению боли, функциональным, органическим и морфологическим изменениям в кровоснабжаемых органах [1, 2, 5–10].

Наиболее частой причиной АИБ является атеросклероз брыжеечных сосудов, тромбозы и эмболии нижней брыжеечной артерии, сердечная недостаточность, а также системные заболевания соединительной ткани, прием пероральных контрацептивов, паразитарные инвазии, аномалии развития сосудов, сдавление сосудов извне, аллергические реакции, инфекционный эндокардит, сепсис. Частота поражения непарных висцеральных артерий брюшной аорты, по данным ЦНИИГ, следующая: *верхняя брыжеечная артерия* (ВБА) — 31%, *нижняя брыжеечная артерия* (НБА) — 22,9%, *чревной ствол* — 19,8%, *селезеночная артерия* — 15,3%. В зависимости от локализации окклюзирующего процесса выделяют две клинические формы: **чревную** — с преобладанием болевого симптомокомплекса и **брыжеечную** — с преобладанием кишечной диспепсии вследствие нарушения секреторной, абсорбционной, эвакуаторной функций кишечника [1, 2, 5–10]. При поражении чревного ствола преимущественно страдают органы верхней части брюшной полости: печень, поджелудочная железа, желудок, двенадцатиперстная кишка, селезенка. Стеноз или окклюзия ВБА проявляются различными нарушениями функций тонкой кишки, а поражение НБА обуславливает ишемию толстой кишки. Хорошо развитая коллатеральная сеть

между висцеральными артериями способствуют длительной функциональной компенсации в условиях нарушенного магистрального кровотока. Наиболее яркая клиническая картина наблюдается при поражении 2 или 3 висцеральных артерий [11–15].

У всех троих описанных выше пациентов была АИБ. Но этиологические причины были разными. В первом случае — это приобретенная тромбофилия, что подтверждалось данными анамнеза (в течение года операция на сердце, тромбоз глубоких вен), данными ЭКГ, резуль-

татами лабораторных исследований состояния гемостаза. Во втором клиническом наблюдении — атеросклероз. Поиск причины был обусловлен длительным анамнезом и отсутствием эффекта от лечения так называемыми гастроэнтерологическими препаратами. В третьем случае — экстравазальная компрессия чревного ствола. На поиск причины натолкнули данные анамнеза (длительное безуспешное лечение антисекреторными препаратами и прокинетиками), а также данные осмотра (наличие грубого

систолического шума в околопупочной области слева).

Все три представленных случая объединяет одно — длительное «хождение по врачам» и неэффективность лечения. Мы должны стремиться диагностировать хроническую ишемическую болезнь на ранних стадиях, до наступления сосудистой катастрофы. Надо помнить о данной патологии и при необходимости уметь заподозрить и выявить сосудистые причины страдания пациентов.

Список литературы

1. Акберов Р.Ф., Акберова Р.Р., Мингалетдинов М.А. Комплексная клиничко-лучевая диагностика абдоминальной ишемической болезни. *Альтернативная медицина* 2009; 2(17):12-15.
2. Валеева О.В. Комплексная эхография непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии (автореф. дисс. ... канд. мед. наук). Казань: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2012.
3. Егоров В.И., Яшина Н.И., Кармазановский Г.Г., Федоров А.В. КТ-ангиография как надежный метод верификации заболеваний, вариантов строения целиако-мезентериального бассейна. *Мед. визуал.* 2009; 3:82-94.
4. Shrivastava V., Ettles D. Reply to Illic et al.: the benefits of internal thoracic artery catheterization in patients with chronic abdominal aortic occlusion. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2011; 35(1):219-20.
5. Калинин А.В., Степура Д.К., Корнеев Н.В. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения. *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2003; 6:19-23.
6. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003.
7. Канаев А.И., Игнашов А.М. Клиника, диагностика, лечение синдрома компрессии чревного ствола. *Вестн. Санкт-Петербургской государственной мед. академии им. И.И. Мечникова* 2006; 3:125-9.
8. Menslink P.V., Moons L.M., Kuipers E.J. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut* 2011; 60(5):722-37.
9. Парфенов А.И. *Энтерология: рук-во для врачей.* — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009.
10. Комиссаров И.А., Игнашов А.М., Комаров К.М. Хронические боли в животе у детей. Возможные причины и лечение. *Детская хирургия* 2006; 3:19–23.
11. Pecoraro F., Rancic Z., Lachat M., Mayer D., Amann-Vesti B., Pfammatter T., Bajardi G., Veith F.J. Chronic mesenteric ischemia: Critical review and guidelines for management. *Ann Vasc Surg* 2013; 27:113-22.
12. Loffroy R., Guiv B., Cercueil J.P., Krausé D. Chronic mesenteric ischemia: Efficacy and outcome of endovascular therapy. *Abdom Imaging* 2010; 35:306-14.
13. De Quadros A.S., Samento-Leite R., Moraes C.V., Alegre L. Stent implantation in critical stenosis of the celiac trunk: enlarging the frontiers of percutaneous vascular intervention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004; 5:445-7.
14. Jung Y.M., Jo Y.J., Ahn S.B., Son B.K., Kim S.H., Park Y.S., Bae J.H., Cho Y.K. Clinical effectiveness of percutaneous angioplasty for acute and chronic mesenteric ischemia: A six case series. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57:243-8.
15. Turba U.C., Saad W.E., Arslan B., Sabri S.S., Trotter S., Angle J.F., Hagspiel K.D., Kern J.A., Cherry K.J., Matsumoto A.H. Chronic mesenteric ischaemia: 28-year experience of endovascular treatment. *Eur Radiol* 2012; 22:1372-84.

Применение препарата «Стопдиар» при лечении больных с острыми кишечными инфекциями

Т.В. Потапова¹, К.Д. Ермоленко^{2,3}, А.А. Яковлев^{1,4}

¹ Городская клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург.

² НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург.

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург.

⁴ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Яковлев Алексей Авенирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии СПбГУ, главный врач Городской клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Контактная информация: aay28@yandex.ru

Потапова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая 27-м отделением Городской клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Контактная информация: tatjana.potapova2013@yandex.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, аспирант отдела кишечных инфекций НИИ детских инфекции ФМБА России.

Контактная информация: ermolenko.kd@yandex.ru

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности и широкого распространения антибиотикассоциированной диареи, вызываемой *Clostridium difficile*, необходим рациональный выбор лекарственного препарата для эмпирического лечения, обладающего широким спектром антибактериальной активности и не приводящего к возникновению тяжелых побочных эффектов и нарушению микрофлоры кишечника.

Цель исследования. Оценить возможности применения препарата «Стопдиар» для лечения пациентов с острыми кишечными инфекциями как альтернативы использованию системных антибиотиков широкого спектра.

Материал и методы. Для проведения исследования методом случайной выборки были отобраны 400 больных в возрасте от 18 до 84 лет, госпитализированных в 27-е отделение Городской клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в период с октября 2013 г. по январь 2014 г. С целью обследования пациентов проводили рутинное клиническое, биохимическое, инструментальное исследования. Для выявления возбудителя применяли полимеразную цепную реакцию в кале, бактериальный посев кала, а также методы серологической диагностики. Пациенты получали препарат «Стопдиар» по 200 мг 4 раза в сутки, т. е. каждые 6 ч.

Результаты. На фоне проводимой терапии у значительного большинства пациентов наблюдалось улучшение состояния. Средняя длительность госпитализации составила 4,5 дня, сохранения диарейного синдрома — 2,8 сут. Отмечена хорошая переносимость препарата пациентами. Случаев развития антибиотикассоциированной диареи, повторной госпитализации в ранние сроки после лечения, возникновения тяжелых побочных реакций не выявлено.

Выводы. Стопдиар — безопасный и эффективный современный лекарственный препарат, который с успехом может заменить системные антибиотики в схеме стартовой терапии острых кишечных инфекций при их легкой форме и течении средней степени тяжести.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, стопдиар, микрофлора кишечника, антибиотикассоциированная диарея, рационализация антимикробной терапии.

Stopdiar in treatment of acute intestinal infections

T.V. Potapova, K.D. Ermolenko, A.A. Yakovlev

In the context of growing antibiotic resistance and widespread of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*, it is necessary to choose a rational drug for the empirical treatment of acute intestinal infections.

Aim of investigation: Aim of the study was to determine the possibility of usage of stopdiar in patients with acute intestinal infections, as an alternative to the use of systemic broad-spectrum antibiotics.

Material and methods. 400 patients aged 18 to 84, hospitalized in department of intestinal infectious in Saint-Petersburg hospital after S.P. Botkin in the period from October 2013 to January 2014 were selected for the study. All patients had routine clinical, biochemical, and instrumental examination. Identification of pathogens was performed by polymerase chain reaction in the stool, fecal bacterial seeding, as well as using serological methods. Patients received stopdiar 200 mg four times a day, every 6 hours.

Results. On the background of the therapy large majority of patients showed clinical improvement. The mean duration of hospital stay was 4.5 days, the duration of diarrheal syndrome — 2.8 days. The drug was well tolerated. There were no cases of antibiotic-associated diarrhea, re-hospitalization in the early stages after the treatment, serious adverse reactions.

Conclusion. Stopdiar is safe and effective drug that can successfully replace systemic antibiotics in the initial therapy of acute intestinal infections of mild to moderate severity.

Key words: acute intestinal infections, stopdiar, intestinal microbiota, antibiotic associated diarrhea, rationalization of antimicrobial therapy.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой здравоохранения во всём мире. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют 1–1,2 млрд случаев возникновения диарейных заболеваний (примерно 11 млн в день), около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [Payne D.C. et al., 2013].

Структура ОКИ в последние десятилетия претерпела значительные изменения. Если в 90-е годы прошлого столетия у подавляющего большинства пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу (ГКИБ) им. С.П. Боткина с диареей, выделяли *Shigella flexneri*, то к настоящему времени доля этого микроорганизма уменьшилась до 2,5–5%. В целом частота выявления бактериальных возбудителей кишечных инфекций не превышает 24–30%. Активное использование молекулярно-генетических методов при диагностике заболеваний данной группы способствовало повы-

шению частоты верификации возбудителя до 54–62%.

Несмотря на изменение эпидемиологической обстановки, подходы к лечению диарейных заболеваний остались прежними: почти всем пациентам, предъявляющим жалобы на жидкий стул, назначают антибиотики широкого спектра действия.

Ещё одна причина, обуславливающая необходимость пересмотра схемы стартовой терапии ОКИ, — значительное повышение выявления антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов [7]. Темпы развития антибиотикорезистентности превышают скорость создания новых антибактериальных препаратов [5]. По разным данным, доля сальмонелл, резистентных к ципрофлоксацину, в зависимости от региона колеблется от 14 до 38% [10]. Не менее чем у 10–12% больных выявляют возбудителей, не чувствительных к нескольким антимикробным препаратам [3]. В XXI веке антибиотикорезистентность является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой и может

рассматриваться как угроза национальной безопасности.

Кроме того, все чаще приходится наблюдать нежелательное влияние антибиотиков на микрофлору организма человека. В желудочно-кишечном тракте постоянно находится огромное количество разнообразных микроорганизмов, необходимых для нормального пищеварения, защиты от болезнетворных агентов и в целом для поддержания гомеостаза организма. Обязательные представители микрофлоры кишечника подавляют рост патогенных бактерий благодаря конкуренции за рецепторы связывания с эпителием кишечника и пищевой субстрат [4]. По данным ряда исследователей, симбиотические микроорганизмы обладают способностью воздействовать на иммунопатологические состояния кишечника, индуцируя выработку противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста β , и подавляя синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли [6, 9], тем самым предупреждая раз-

витие воспалительных заболеваний кишечника и другой гастроэнтерологической патологии.

В то же время нарушение баланса различных представителей кишечной микрофлоры, в частности на фоне приема антибактериальных препаратов, особенно с системным действием, может иметь негативные последствия: нарушения пищеварения, снижение эффективности барьерной функции эпителия кишечника, значительное уменьшение выработки некоторых важнейших аминокислот и витаминов. Более того, при дисбиотических состояниях на фоне резкого увеличения поглощения бактериальных и пищевых антигенов происходят постоянный локальный синтез медиаторов воспаления и миграция иммунных клеток в подслизистый слой кишки, что приводит к развитию местного хронического воспалительного процесса.

Самым тяжелым проявлением антибиотикассоциированной диареи (ААД) является псевдомембранозный колит (ПМК), вызываемый *Clostridium difficile*. В европейских странах на 1000 случаев назначения антибиотиков приходится не менее 4 случаев развития этого заболевания [2], а в США от ПМК ежегодно умирают не менее 15 000 больных [1]. При этом лечение ААД крайне дорогостоящее и в значительной части случаев не приводит к полному излечению, а летальность составляет 16,7% [Pépin J. et al., 2005]. Более того, сохраняется тенденция к увеличению распространённости клостридиальной инфекции: по разным данным, ее ежегодный прирост составляет от 11,2 до 12,5% [8].

В 2013 г. в ГКИБ им. С.П. Боткина разработана новая концепция лечения больных с ОКИ, исключая применение антибиотиков широкого спектра действия у большинства из них. Необходимо было выбрать эффективный и в то же время безопасный препарат, который можно было бы назначать сразу при поступлении пациента в стационар. Для стартовой тера-

пии был апробирован препарат «Стопдиар» («Нифуроксазид») компании «Гедеон Рихтер».

Стопдиар — лекарственный препарат из группы производных 5-нитрофурана. Механизм его антибактериального действия обусловлен блокированием дегидрогеназы и угнетением дыхательной цепи цикла трикарбоновых кислот, синтеза белков и ряда других биохимических процессов в бактериальной клетке, следствием чего является угнетение клеточного деления микроорганизмов (бактериостатический эффект). Кроме того, в высоких концентрациях нифуроксазид способен разрушать цитоплазматическую мембрану, проявляя бактерицидный эффект, а также снижать продукцию энтеротоксинов патогенами, уменьшая тем самым раздражение энтероцитов и секрецию жидкости в просвет кишечника.

Активность нифуроксазида проявляется после его взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов. Нифуроксазид также ингибирует активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов.

В результате действия нифуроксазида нарушаются процессы роста и деления клетки, репарации клеточной мембраны бактерий. Благодаря этому препарат активен в отношении как грамположительных микроорганизмов, так и грамотрицательных энтеробактерий. Не чувствительны к стопдиару только представители родов *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Providencia* spp. и *Proteus* spp.

Эффективность препарата не определяется рН среды в просвете кишки и не зависит от чувствительности бактерий к антибиотикам. Нифуроксазид характеризуется широким профилем безопасности и практически не вызывает побочных эффектов (кроме случаев индивидуальной гиперчувствительности к препарату). После консультации с врачом нифуроксазид можно

применять при беременности и лактации.

Важнейшей особенностью нифуроксазида является то, что он не влияет на сапрофитную флору пищеварительного тракта, не вызывает дисбактериоза и не приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов. Таблетированная форма обеспечивает более легкий прием препарата пациентами в отличие от его аналогов, заключенных в капсулы.

Цель настоящего исследования — оценить возможность применения препарата «Стопдиар» при лечении пациентов с острыми кишечными инфекциями как альтернативы использованию системных антибиотиков широкого спектра действия.

Материал и методы исследования

Для проведения исследования методом случайной выборки были отобраны 400 больных (208, или 50,8%, женщин и 192, или 49,2%, мужчин) в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст 34,1 года), госпитализированных в 27-е отделение ГКИБ им. С.П. Боткина в период с октября 2013 г. по январь 2014 г. с предварительным диагнозом «острый гастроэнтерит или гастроэнтероколит в легкой форме (госпитализация по эпидемиологическим показаниям) или средней степени тяжести».

Пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими болезнями почек в период обострения, а также больных, получающих химиотерапию, лучевую или таргетную (биологическую) терапию из исследования исключали. Критериями исключения также были наличие крови в кале согласно результатам анализа копрограммы, беременность или кормление грудью, наркотическая или алкогольная зависимость либо наличие признаков алкогольного или наркотического опьянения

при поступлении, а также сочетанный прием пациентом более двух лекарственных препаратов внутрь по поводу сопутствующих заболеваний. В исследование также не включали пациентов, которые в течение 3 мес до госпитализации получали антибактериальные препараты, в том числе по поводу заболевания, указанного в предварительном диагнозе. Пациентов с ВИЧ-инфекцией допускали в исследование в том случае, если заболевание находилось в стадии скрытых клинических проявлений (III стадия по В.В. Покровскому).

У всех пациентов проводили клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня мочевины, креатинина, амилазы, липазы, глюкозы и аланинаминотрансферазы при поступлении и периодически в процессе наблюдения.

Возбудителя выявляли посредством проведения *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) в кале, а также с помощью бактериального посева кала, реакции непрямой геммагглютинации с сальмонеллезным и дизентерийным антигенами и реакции латексагглютинации в кале на антигены рота- и аденовирусов.

Анализировали жалобы пациента: наличие болей в животе, их локализация, частота дефекаций и характер кала, тошнота, рвота, выраженность лихорадки, а также результаты объективного осмотра больных.

При наличии показаний проводили инструментальные исследования: ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенографию, фиброэзофагогастродуоденоскопию, ректороманоскопию.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали антибактериальный препарат «Стопдиар» по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) независимо от приема пищи. Кроме того, больным назначали патогенетическую и симптоматическую терапию (оральная регидратация, инфузионная терапия и др.). В случае выделения возбудителей вирусной

Таблица 1. Нозологическая структура острых кишечных инфекций у госпитализированных больных

Нозологическая форма	Число пациентов, абс. (%)
Сальмонеллез	50 (12,5)
Ротавирусная инфекция	21 (5,3)
Острый гастроэнтерит	264 (66,0)
Дизентерия	21 (5,3)
Кампилобактериоз	17 (3,2)
Норовирусная инфекция	19 (4,7)
Аденовирусная инфекция	4 (1,0)
Астровирусная инфекция	1 (0,3)
Эшерихиозы	6 (1,3)
Энтероколит, вызванный УПФ	2 (0,5)
Всего ...	400 (100)

Таблица 2. Частота обнаружения некоторых клинических симптомов и результаты лечения стопдиаром госпитализированных больных с острыми кишечными инфекциями

Показатель	Величина (значение)
Средний возраст больных, годы	34,1
Длительность периода от начала заболевания до поступления в клинику, сут	2,9
Доля больных, предъявлявших жалобы:	
на боль в животе, %	86
на рвоту, %	77
Частота дефекаций с выделением жидкого кала при поступлении, раз в сутки	6,6
Частота выявления признаков колита в копрограмме, %	17
Длительность диареи, сут	2,8
Длительность лихорадки, сут	1,9
Средняя доза стопдиара, г	3,0
Средний койко-день, сутки	4,5
Длительность терапии стопдиаром, сут	3,8

диареи при исследовании кала с использованием ПЦР лечение стопдиаром отменяли.

Математическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Excel (Microsoft Inc. 1985–2014), IBM SPSS STATISTICS 19.0.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинстве (285) пациентов установить возбудителя заболевания не удалось. В структуре

верифицированных ОКИ преобладали сальмонеллезы и дизентерия (табл. 1).

При установлении вирусной этиологии заболевания лечение стопдиаром прекращали и этих пациентов исключали из дальнейшего исследования. Таким образом мы проанализировали истории болезни 355 пациентов.

На фоне проводимой терапии у значительного большинства пациентов отмечено клиническое улучшение состояния.

Средняя длительность госпитализации пациентов составила 4,5 дня.

Стопдиар применяли в среднем в течение 3,8 сут. Диарейный синдром у больных сохранялся 2,8 сут. Нормализация температуры у большинства пациентов наступала на 2-е сутки после госпитализации (табл. 2).

Препарат был отменен у 15 пациентов, у 6 из них в связи с обострением хронических заболеваний легких (хронический бронхит) или почек (хронический пиелонефрит), диагностированным в ходе обследования в отделении и не связанным с приемом препарата. У 3 пациентов с дизентерией Флекснера отмечено появление крови в кале на 2-й день стационарного лечения, в связи с чем потребовалось заменить стопдиар на ципрофлоксацин, что привело к положительной динамике. У 6 пациентов на фоне проводимой терапии сохранялись фебрильная лихо-

радка и выраженный диарейный синдром, поэтому также возникла необходимость в коррекции антибактериальной терапии.

За все время проведения исследования не отмечено ни одного выраженного побочного эффекта препарата, ни у одного пациента не развилась ААД. После выписки ни один из пациентов в течение календарного года не поступал повторно в ГКИБ им. С.П. Боткина.

Большинство пациентов хорошо переносили лечение стопдиаром, он не вызывал у них диспепсических проявлений (боли в эпигастральной области, тошнота, рвота). В целом, несмотря на необходимость частого приема препарата (4 раза в сутки), пациенты были привержены проводимой терапии.

У подавляющего большинства взрослых больных клинические проявления ОКИ, как бактериальных,

так и вирусных, на ранних сроках одинаковы. Стопдиар — рациональный лекарственный препарат для эмпирического лечения в связи с широким спектром его антибактериальной активности и отсутствием системных побочных эффектов, характерных для антибактериальных препаратов других групп.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что «Стопдиар» — безопасный и эффективный современный лекарственный препарат, который с успехом может заменить системные антибиотики в схеме стартовой терапии острых кишечных инфекций при их легкой форме и течении средней степени тяжести.

Список литературы

1. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M., Winston L.G., Bamberg W.M., Lyons C., Lessa F.C. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011 // J.A.M.A. internal medicine. — 2013. — Vol. 173, N 14. — P. 1359–1367.
2. Davies K., Longshaw C.M., Davis G.L., Ashe S., Ashwin H., Lee F., Wilcox M. First report from European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* Infection in hospitalised patients with Diarrhoea (EUCLID) // Late breaker poster LB-2968 presented at European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). — 2013.
3. Ganguly N.K., Arora N.K., Chandy S.J. et al. for the Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP)—India Working Group. Rationalizing antibiotic use to limit antibiotic resistance in India // Indian. J. Med. Res. — 2011. — Vol. 134. — P. 281–294.

4. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, N 6. — P. 2242.
5. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C., Zaidi A. K., Wertheim H. F., Sumpradit N., Cars O. Antibiotic resistance — the need for global solutions // Lancet infect. dis. — 2013. — T. 13, N 12. — P. 1057–1098.
6. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Gratadoux J.J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J.P., Corthier G., Grangette C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H.M., Doré J., Marteau P., Seksfaecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105, N 43. BMC Microbiol. — 2009. — Vol. 9. — P. 35.
7. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance // N. Engl. J. Med. — 2013. — T. 368, N. 4. — P. 299–302.

8. Tartof S., Yu.Y., Wei K.C., Tseng R., Jacobsen H.F., Rieg G.K. Incidence of Polymerase Chain Reaction—Diagnosed *Clostridium difficile* in a Large High-Risk Cohort, 2011–2012. In Mayo Clinic Proceedings. Elsevier 2014, July.
9. Yan F., Cao H., Cover T.L., Washington M.K., Shi Y., Liu L., Chaturvedi R., Peek R.M.Jr., Wilson K.T., Palk D.B. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, N 6. — P. 2242.
10. Wong M.H.Y. et al. Emergence of Clinical *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Isolates with Concurrent Resistance to Ciprofloxacin, Ceftriaxone, and Azithromycin // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2014. — T. 58, N 7. — P. 3752–3756.

Школа клинициста

У женщины 52 лет во время диспансеризации выявлено повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) в 2 раза, *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в 4 раза. Пациентка жалоб не предъявляет. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. При УЗИ определяются диффузные изменения печени. Алкоголем не злоупотребляет, лекарственные препараты регулярно не принимает. ИМТ 25,2 кг/м². С предварительным диагнозом «хронический холестатический гепатит неуточненной этиологии» направлена в гастроэнтерологический центр.

Вопрос 1

Какой диагноз представляет наиболее вероятным на основании представленных данных?

- А) Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)
- Б) Первичный склерозирующий холангит
- В) Неалкогольный стеатогепатит
- Г) Наследственный гемохроматоз
- Д) Болезнь Вильсона

Ответ

А

Женский пол, возраст от 40 до 60 лет, доминирующее повышение показателей щелочной фосфатазы позволяют в первую очередь предположить ПБЦ.

Диагноз ПБЦ подтвержден выявлением антимитохондриальных антител в титре 1:320. Биопсию печени, ввиду ясности диагноза, решено не проводить. Начато лечение *урсодезоксихолевой кислотой*

(УДХК) в дозе 1000 мг в сутки. Через 3 месяца терапии активность ЩФ снизилась до 1,5 норм, однако активность АлАТ и АсАТ осталась прежней. Через 8 месяцев терапии при контрольном исследовании крови было обращено внимание на резкое ухудшение биохимических показателей: повышение активности АлАТ до 14 норм, АсАТ – до 10 норм, ЩФ – до 5 норм, γ -глутамилтранспептидазы – до 6 норм, уровень общего билирубина возрос до 2,5 норм.

Вопрос 2

Какую причину столь значительных изменений следует исключить в первую очередь?

- А) Присоединение аутоиммунного гепатита
- Б) Острый вирусный гепатит
- В) Острый алкогольный гепатит
- Г) Лекарственный гепатит
- Д) Неалкогольный стеатогепатит

Ответ

А

В первую очередь необходимо исключить присоединение аутоиммунного гепатита, то есть развитие перекрестного синдрома аутоиммунный гепатит + ПБЦ. Подтверждение данного диагноза требует изменения схемы лечения. Против алкогольного гепатита свидетельствуют данные анамнеза и доминирующее повышение АлАТ; для острого вирусного гепатита нетипично повышение показателей холестаза. УДХК крайне редко вызывает лекарственные поражения печени.

Иммунологическое исследование крови выявило антинуклеарные антитела в титре 1:1280, антитела к гладкой мускулатуре в титре 1:160, антитела к митохондриям в титре 1:640. Выполнена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании препарата обнаружена портальная и перипортальная воспалительная мононуклеарная инфильтрация, ступенчатые некрозы (рис. на 1-й стороне обложки). На основании полученных данных диагностирован перекрестный синдром: аутоиммунный гепатит 1-го типа и ПБЦ.

Вопрос 3

Назначение каких препаратов следует признать нецелесообразным?

- А) Преднизолон
- Б) Азатиоприн
- В) Триамцинолон
- Г) УДХК
- Д) Адеметионин

Ответ

В, Д

Исходя из патогенеза заболевания, лечение больной необходимо проводить путем назначения комбинации иммуносупрессоров (преднизолон, азатиоприн и др.) и УДХК. Назначение на длительный срок галогенизированных кортикостероидов, к числу которых относится триамцинолон, противопоказано из-за риска миопатии. Применение препаратов из группы «гепатопротекторов» в данном случае также нецелесообразно.

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буверов**