

## 3-е МЕСТО В КОНКУРСЕ РАБОТ ПО ГЕПАТОЛОГИИ НОГР ЗА 2010 г.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРЕКРЕСТОМ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА И АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

*Голованова Е.В.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

#### РЕЗЮМЕ

В работе проанализированы результаты различных схем лечения перекреста (ПС) первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и аутоиммунного гепатита (АИГ): монотерапии урсодеооксиголевой кислотой (УДХК), монотерапии преднизолоном (ПЗ), комбинации ПЗ с УДХК. Представлены результаты лечения 16 больных с ПС глюкокортикоидом последней генерации — будезонидом (БЗ) в сочетании с УДХК. Результаты лечения оценивались по снижению степени тяжести внутрипеченочного холестаза (ВПХ), предложенной автором, а также степени снижения биохимической активности трансаминаз. Проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Кроме этого, эффективность лечения будезонидом в комбинации с УДХК оценивалась с помощью морфологического исследования ткани печени в динамике через 6 месяцев лечения. В работе убедительно показано, что комбинированная терапия ПС эффективнее монотерапии в отношении снижения клинико-биохимической активности заболевания, а также положительного воздействия на качество жизни больных. Показаны преимущества применения будезонида в комбинации с УДХК перед системными глюкокортикоидами: высокая эффективность и низкий риск развития побочных эффектов.

#### SUMMARY

This paper analyzes the results of different treatments overlap (OS) of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH): ursodeoxycholic acid monotherapy (UDCA) monotherapy with prednisolone (PD), the combination of PD with UDCA. Results of treatment of 16 OS patients with glucocorticoid last generation — budesonide (BS) in combination with UDCA. The treatment results were estimated in reducing severity of intrahepatic cholestasis (IHC), proposed by the author, as well as the degree of reduction of the biochemical activity of enzymes. Evaluated the quality of life by SF-36 questionnaire. In addition, the efficacy of budesonide in combination with UDCA was assessed by morphological examination of liver tissue in the dynamics after 6 months of treatment. The paper convincingly demonstrate that combination therapy OS is more effective in monotherapy reducing clinical and biochemical disease activity, as well as positive effects on quality of life. The advantages of the use of budesonide in combination with UDCA prior systemic glucocorticoids: a high efficiency and low risk of side effects.

Термин «перекрестный синдром» означает, что у одного и того же больного присутствуют признаки двух аутоиммунных заболеваний печени [2; 6]. В настоящее время предложено выделять следующие варианты ПС: первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и АИГ, хронический гепатит С вирусной этиологии с аутоиммунным компонентом [2]. Как разновидность первого

варианта выделяют также аутоиммунный гепатит в сочетании с аутоиммунным холангитом (это заболевание характеризуется всеми признаками ПБЦ, но отсутствием антимитохондриальных антител М2 (АМАМ2), поэтому различные исследователи трактуют его по-разному: АМА-негативный ПБЦ или аутоиммунный холангит (АИХ)).

Пока не известны причины, по которым у части больных развивается ПС. Нельзя исключить

роль генетического фактора в этиологии ПС [11; 12]. Имеются предварительные данные о том, что аутоиммунный компонент при ПБЦ развивается у пациентов, имеющих гаплотип HLA, как при АИГ: В 8, DR 3, DR 4. Кроме этого, возможно, что имеется отборная экспрессия HLA 1-го класса непосредственно и специфично в желчных протоках.

По данным У. Лейшнера [2], АИГ/ПБЦ встречается с частотой 7–9% (по другим данным, 10–15%), АИГ/ПСХ — 1–6%, ХГ С/АИГ — 10%, АИГ/АИХ — 11%. Однако имеющиеся в настоящее время данные часто противоречивы. Так, в одном исследовании отмечено, что такие пациенты встречаются с частотой, достигающей уровня 20%, при этом независимыми прогнозирующими факторами, связанными с диагнозом синдрома перекреста, являются молодой возраст и преобладание признаков АИГ [7]. В другом исследовании из 19 ранее диагностированных пациентов с ПС в результате тщательного гистологического исследования печени в динамике диагноз подтвержден только двоим. При этом авторы считают наиболее патогномичными гистологическими стигматами этого заболевания наличие ацидофильных телец в дольках в сравнении с изменениями желчных протоков при ПБЦ [14].

Четкие критерии терапии ПС еще не разработаны. При преобладании в клинической картине внутрипеченочного холестаза терапию начинают с урсодеооксиголевой кислоты в общепринятых дозах (13–15 мг/кг/сутки), в случае выраженного цитолитического синдрома и высокой гистологической активности по данным морфологического исследования ткани печени подключают иммуносупрессивные препараты: преднизолон, при необходимости азатиоприн [2; 8]. В работах показана эффективность лечения перекреста ПБЦ и АИГ иммуносупрессорами в сочетании с УДХК [5] в течение 4,5 года. В группе больных, получавших комбинированную терапию, не отмечалось прогрессирования фиброза, а биохимический ответ получен у 6 из 7 пациентов. В группе получавших монотерапию УДХК у 3 больных получен биохимический ответ, стабилизация или снижение уровня фиброза, у 8 — не получено ответа на лечение. У 3 из не ответивших на лечение больных в течение последующих 1,5 лет наблюдалось усиление фиброза, в связи с чем они были переведены на комбинированную терапию.

В последние годы в медицинской литературе появились сообщения об изучении эффективности несистемного глюкокортикоидного препарата последней генерации — будезонида при лечении пациентов с ПБЦ и АИГ [3; 4]. Применение БЗ предлагается в качестве альтернативы ПЗ, имеющему многочисленные побочные эффекты. Системная циркуляция БЗ составляет 20% (в сравнении: преднизолон — 80%, метилпреднизолон — 87%, гидрокортизон — 58%). В суточной дозе 3–9 мг/сутки БЗ уменьшает количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и других лимфоидноклеточных популяций на 60%, что соответствует дозе 16–32 мг преднизолона в

сутки. Уменьшается также количество Th1-индуцированных цитокинов [10]. Двухлетнее лечение больных ПБЦ УДХК в сочетании с БЗ в дозе 9 мг/сутки показало достоверное уменьшение основных показателей цитолиза и холестаза, а также улучшение гистологической картины по сравнению с монотерапией УДХК. Снижение минеральной плотности костной ткани отмечено у одного больного. При сравнительном изучении фармакокинетики и фармакодинамики БЗ у больных с 1–2 ( $n = 12$ ) и 4 ( $n = 7$ ) стадиями ПБЦ, постоянно получавших УДХК, выявлено, что у больных второй группы концентрации препарата в плазме крови были значительно выше (4,9 против 1,5 нг/мл) после единственной дозы БЗ в 3 мг [9]. У трех больных второй группы в процессе лечения развился тромбоз порталной вены. Вероятно, можно говорить о том, что на терминальной стадии ПБЦ применение БЗ нецелесообразно из-за высокого накопления в плазме и развития побочных эффектов.

Представляют интерес результаты проспективного рандомизированного открытого мультицентрового трехлетнего лечения больных ПБЦ будезонидом в дозе 6 мг/сутки в сочетании с УДХК 15 г/кг/сутки (группа А) в сравнении с больными, получавшими монотерапию УДХК в дозе 15 мг/кг/сутки (группа Б). Было отмечено, что комбинированная терапия (группа А) улучшала гистологические показатели, в то время как монотерапия УДХК улучшала только биохимические показатели. Так, в группе А у 22% больных гистологическая стадия заболевания стала ниже, в то время как в группе Б — выше у 20%. Кроме того, выраженность фиброза в группе А достоверно уменьшилась у 25%, а в группе Б возросла у 70%. Выраженность воспаления в печени снизилась в обеих группах, однако в группе А — у 34%, а в группе Б — только у 10%. Достоверное снижение активности биохимических показателей выявлено в обеих группах, однако уровень билирубина (БР) повысился в группе Б, тогда как в группе А остался на прежнем уровне ( $p < 0,05$ ). Слабо выраженные системные побочные действия будезонида появились только через 2 года терапии [13].

Имеются данные о высокой эффективности БЗ в терапии ранее не леченного АИГ [15]. 12 больных в течение трех месяцев получали БЗ в дозе 9 мг/сутки. Полная ремиссия заболевания в виде нормализации аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз получена у 7 из 12 больных (58%), частичная (снижение трансаминаз до уровня, не превышавшего двукратного значения нормы) — у 3 (25%). Таким образом, 83,3% пролеченных пациентов ответили на лечение, при этом в 10 из 12 случаев терапия переносилась хорошо. Эти результаты свидетельствуют

о высокой эффективности исследуемого препарата в лечении АИГ, а значит, положительных результатов можно ожидать и при лечении перекрестного синдрома.

**Цель исследования:** сравнительное изучение эффективности моно- и комбинированной терапии больных перекрестом ПБЦ и АИГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больным перекрестом ПБЦ и АИГ проводилась монотерапия УДХК или преднизолоном, а также комбинированная терапия урсодеоксихолевой кислотой и ПЗ. Кроме этого, проведено комбинированное лечение больных «перекрестом» ПБЦ и АИГ несистемным глюкокортикоидным препаратом будезонидом в комбинации с УДХК. Эффективность терапии оценивалась степенью выраженности цитолитического синдрома, а также внутривисочного холестаза с помощью разработанной в ЦНИИГ классификации [1] с выделением четырех степеней тяжести ВПХ: нулевой, легкой, средней и тяжелой (табл. 1). С этой целью в динамике определяли уровни ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП)), содержание билирубина, желчных кислот (ЖК), липидов (общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности), иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. Всем больным проведено исследование качества жизни (КЖ) с использованием опросника SF-36, адаптированного для больных с синдромом холестаза. Части больных до и после лечения проводилась пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием гепатобиоптата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Монотерапия УДХК ( $n = 16$ ) в течение 6 месяцев у 75% больных ( $n = 12$ ) сопровождалась уменьшением тяжести холестаза, что проявлялось снижением

уровней ферментов, холестерина, желчных кислот и билирубина ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Степень тяжести ВПХ в среднем в группе не изменилась. Активность трансаминаз снизилась незначительно. Кроме этого, монотерапия УДХК в 75% случаев ( $n = 12$ ) сопровождалась улучшением качества жизни за счет повышения эмоционального состояния на 34% и незначительного снижения интенсивности кожного зуда (менее чем на 10%) (рис. 1).

Полугодовая монотерапия преднизолоном ( $n = 14$ ) в поддерживающей дозе 10 мг/сутки была более эффективна в сравнении с монотерапией УДХК в отношении цитолитического синдрома: у 85,7% ( $n = 12$ ) больных получено достоверное снижение активности трансаминаз ( $p < 0,05$ ). Эффективность в отношении снижения тяжести ВПХ была умеренной (табл. 2), степень тяжести ВПХ у большинства больных не изменялась и оставалась тяжелой.

В результате проведенного лечения у 12 больных (85,7%) получено улучшение показателей КЖ: значительное повышение эмоционального состояния ( $p < 0,05$ ), тенденция к повышению общего и психического здоровья, а также энергичности. Однако положительного влияния на кожный зуд (КЗ) и параметры физической активности не получено (рис. 2). Кроме этого, у 3 больных (21,4%) развилась артериальная гипертензия, у 2 (14,3%) — сахарный диабет, у 5 (35,7%) — остеопороз.

Комбинированная терапия УДХК с ПЗ проведена 25 больным с сочетанием двух аутоиммунных заболеваний: ПБЦ и АИГ. Преднизолон назначали в дозе 20 мг/сутки с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5–10 мг/сутки, УДХК — в дозе 13–15 мг/кг в сутки (в среднем — 750 мг/сутки в три приема после еды). Сроки лечения колебались от полугодия до трех и более лет. Субъективно большая часть больных отмечала снижение интенсивности кожного зуда ( $n = 16$ , 64%) и слабости ( $n = 20$ , 80%) уже через полгода от начала терапии. В те же сроки в 84% ( $n = 21$ ) случаев получено умеренное уменьшение цитолитического синдрома в сочетании с умеренно выраженным положительным влиянием на показатели, характеризующие степень

Таблица 1

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

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

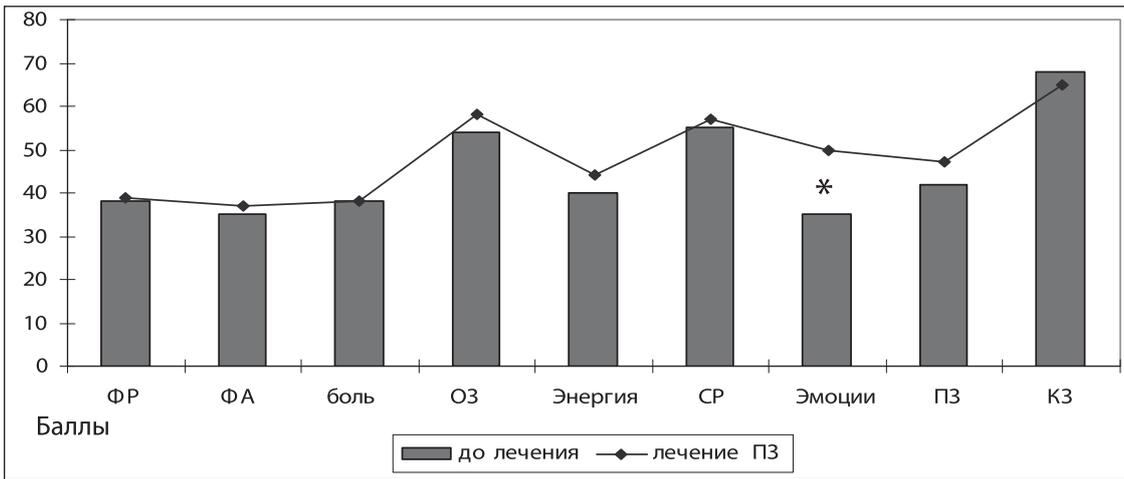
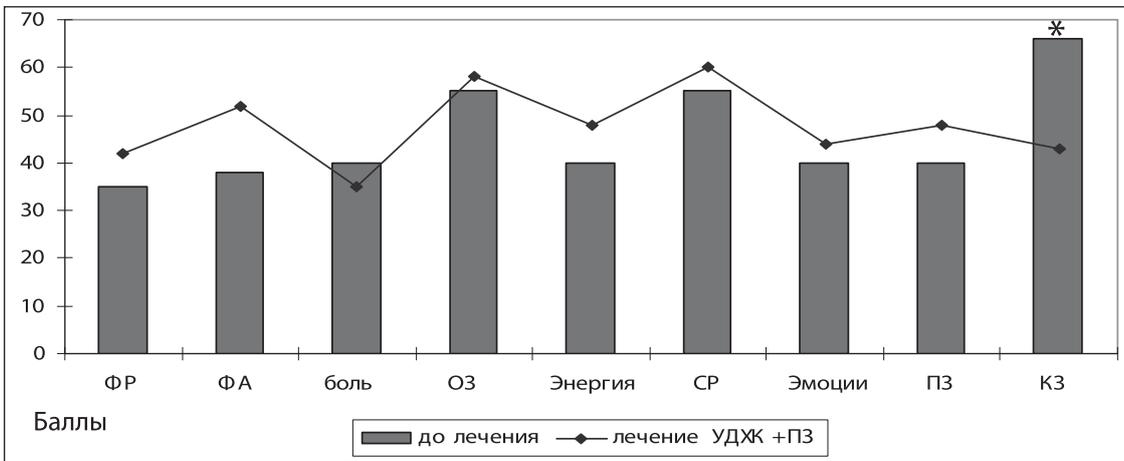


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни (в баллах) у больных ПС ПБЦ и АИГ (n = 16) через 6 месяцев монотерапии УДХК



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

Рис. 2. Динамика показателей качества жизни (в баллах) у больных ПС ПБЦ и АИГ (n = 14) через 6 месяцев монотерапии преднизолоном

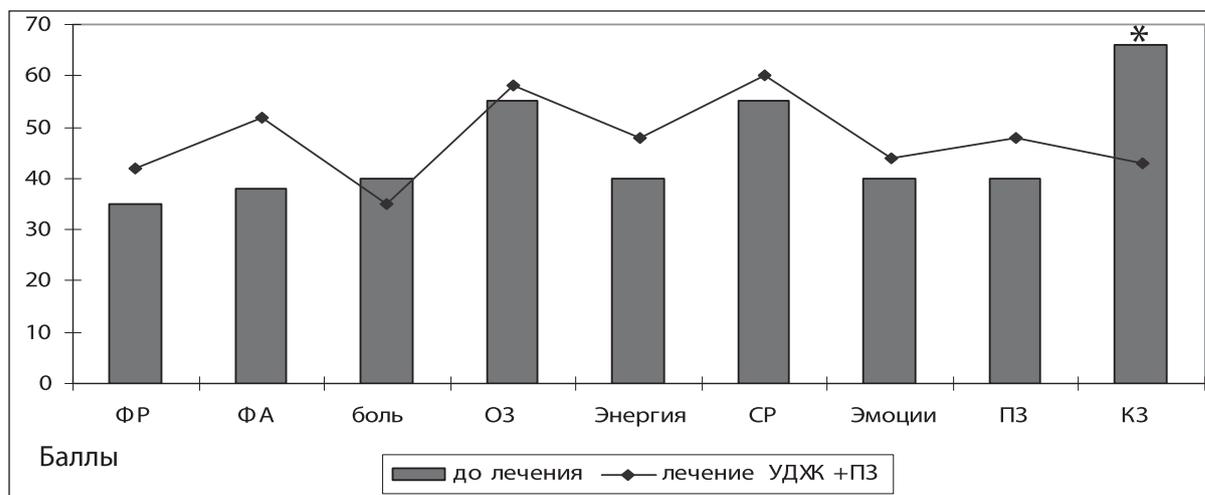
тяжести холестаза: ферментов, билирубина, ЖК (табл. 2). В целом в группе степень тяжести ВПХ не изменилась и оставалась средней. Более чем у 80% больных улучшилось КЖ преимущественно за счет увеличения физической активности, энергичности, стабилизации эмоционального состояния (рис. 3). Очень важным является достоверное снижение интенсивности КЗ на 31,4% ( $p = 0,0032$ ). Достоверно значимое снижение активности ферментов и трансаминаз наблюдалось и через три года терапии. Выявлено дальнейшее уменьшение концентраций билирубина и холестерина. В срок более трех лет непрерывной терапии активность АСТ и концентрации билирубина у больных ПС были достоверно ниже по сравнению с исходными. Однако развившиеся в разные сроки лечения побочные эффекты (артериальная гипертензия в 7 (28%), сахарный диабет — в 2 (8%), остеопороз — в 12 (48%) случаях) существенно ограничивают применение данной схемы терапии.

В качестве иллюстрации можно привести клиническое наблюдение. Больная Б., 1951 г. р., поступила в отделение хронических заболеваний печени

ЦНИИГ с жалобами на ноющие боли в правом подреберье без четкой связи с приемом пищи, выраженную слабость, утомляемость и кожный зуд. Из анамнеза известно, что с 1985 г. наблюдается в НИИ ревматологии по поводу системной склеродермии, синдрома Рейно. В 1996 г. проведена пункционная биопсия печени в 1-м Московском медицинском институте, установлен диагноз первичного билиарного цирроза, проводились краткие курсы лечения преднизолоном без выраженного эффекта: жалобы сохранялись. При поступлении в ЦНИИГ в 2000 г. состояние удовлетворительное. Кожные покровы диффузно пигментированы, сухие, со следами расчесов, явления гиперкератоза, на коже живота, лобка, конечностей — папулезные высыпания. Склеры субиктеричны. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах с обеих сторон — крепитирующие сухие хрипы. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС — 76 уд. в мин., АД — 130 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена за счет обеих долей, выступает из-под края реберной дуги на 3–4 см,

плотная, поверхность ровная, гладкая, край ровный. Селезенка увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 1 см, плотная, безболезненная. Асцита, отеков нет. Стул регулярный. Проведены лабораторные исследования. Клинический анализ крови: Нв — 122 г/л, эритроциты — 4,0, ц.п. — 0,9, лейкоциты —  $6,4 \cdot 10^6$ , эозинофилы — 4%, палочкоядерные — 5%, сегментоядерные — 64%, лимфоциты — 23%, моноциты — 4%, тромбоциты — 360 тыс., СОЭ — 60 мм/ч. Клинический анализ мочи — без патологии. Биохимические показатели: билирубин — 46 мкмоль/л (прямой — 22), холестерин — 9,7 ммоль/л, ЩФ — 768 ед/л, ГГТП — 352 ед/л, ЛАП — 128 ед/л, АЛТ — 182,9 ед/л, АСТ — 158,6 ед/л, тимоловая проба — 13,2 ед., формоловая — положительная, желчные кислоты — 90 мкмоль/л, общий белок — 92 г/л, альбумины — 37,9 г/л, глобулины — 62,1 г/л, альфа1 — 5,8%, альфа2 — 9,8%, бета — 17,8%, гамма — 28,7%. Глюкоза крови — 4,5 ммоль/л, сывороточное железо — 21,8 мкмоль/л, медь крови — 21 ммоль/л, ПТИ — 75%. Иммунологическое обследование: IgM — 0,8 г/л, IgG — 30,0 г/л, IgA — 2,4 г/л, HBsAg и АТ к HCV не обнаружены. АМА выявлены в титре 1:80, антинуклеарные антитела выявлены в титре 1:80. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлен пневмосклероз средне-нижних отделов легких с обеих сторон, умеренное расширение границ сердца в обе стороны. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены гепатомегалия, равномерное повышение эхогенности ткани печени. Поджелудочная железа нормальных размеров, имеется диффузное повышение эхогенности. Признаков портальной гипертензии не выявлено. Со стороны почек — без особенностей. При проведении ЭГДС выявлен хронический гастрит с участками атрофии, вены пищевода не расширены. Больной проведена пункционная биопсия печени. Заключение: картина первичного билиарного цирроза 3-й стадии, особенность случая — наличие большого количества плазматических клеток.

На основании клинико-биохимических, иммунологических и морфологического методов исследования больной выставлен клинический диагноз: Первичный билиарный цирроз, перекрест с аутоиммунным гепатитом. Диффузный пневмосклероз. Синдром Рейно. Начата комбинированная терапия УДЖК в дозе 750 мг/сутки с преднизолоном в дозе 25 мг/сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей 10 мг/сутки. Отмечен положительный эффект лечения: значительно уменьшились боли в правом подреберье, интенсивность кожного зуда и слабости. Через 6 месяцев лечения степень тяжести ВПХ оставалась тяжелой, однако уровни маркеров холестаза снизились значительно (ЩФ — 672 ед/л, ГГТП — 252 ед/л, ЛАП — 105 ед/л, билирубин — 39 мкмоль/л, ЖК — 82 мкмоль/л, холестерин — 9,6 ммоль/л). Через 2 года лечения степень тяжести ВПХ, оцениваемая по уровням маркеров холестаза (ЩФ — 472 ед/л, ГГТП — 52 ед/л, ЛАП — 55 ед/л, билирубин — 29 мкмоль/л, ЖК — 42 мкмоль/л) снизилась от тяжелой до легкой. Однако сохранялся выраженный цитолитический синдром: АЛТ — 345,5 д/л, АСТ — 257,6 ед/л, отмечалось повышение холестерина до 13,5 ммоль/л, а также развитие артериальной гипертензии с подъемами А/Д до 160/90 уже через 4 месяца от начала терапии, что потребовало постоянного приема гипотензивных препаратов (атенолол). Больная самостоятельно прекратила прием преднизолона и УДЖК в сентябре 2003 г., а в декабре 2003 г. отметила значительное ухудшение состояния в виде слабости, кашля с мокротой, одышки при незначительной физической нагрузке, выраженного кожного зуда. При обследовании в ЦНИИГ в январе 2004 г. выявлена организирующаяся пневмония на фоне фиброзирующего альвеолита с дыхательной недостаточностью 3-й степени. Кроме этого, наблюдалось нарастание степени тяжести ВПХ: ЩФ — 1981 ед/л, ГГТП — 444 ед/л, ЛАП — 110



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

Рис. 3. Динамика показателей качества жизни (в баллах) у больных ПС ПБЦ и АИГ ( $n = 25$ ) через 6 месяцев терапии УДЖК в сочетании с ПЗ

ед/л, билирубин 48,4 мкмоль/л (прямой — 43,2), ЖК — 75 мкмоль/л, ХС — 7,0 ммоль/л. Степень тяжести ВПХ была расценена как средняя. Активность трансаминаз была умеренно повышена: АЛТ — 135 ед/л, АСТ — 129 ед/л. Больная лечилась по поводу пневмонии в НИИ пульмонологии. В связи с обострением основного заболевания вновь начата комбинированная терапия ПЗ в дозе 25 мг/сутки с постепенным снижением дозы до 10 мг/сутки и УДХК в дозе 750 мг/сутки. Через год терапии степень тяжести ВПХ стабильно сохранялась на уровне средней, однако развился стероидный сахарный диабет средней степени тяжести, потребовавший лечения инсулином. В результате лечения получено повышение уровня качества жизни за счет повышения физической активности, энергичности, снижения интенсивности кожного зуда с 78 до 42 баллов ( $p < 0,05$ ).

Данный клинический пример демонстрирует эффективность своевременно назначенной комбинированной терапии кортикостероидными гормонами и УДХК. При этом наглядно показаны осложнения, развившиеся на фоне этой терапии: артериальная гипертония и стероидный инсулинозависимый сахарный диабет.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что при перекресте ПБЦ и АИГ комбинированная терапия УДХК + ПЗ была эффективнее монотерапии УДХК и монотерапии ПЗ за счет максимального снижения уровней биохимических показателей, характеризующих снижение активности цитолиза и степени тяжести ВПХ, а также выраженного улучшения КЖ. Однако во всех трех группах степень тяжести ВПХ в среднем не снижалась и оставалась исходной. Кроме этого, применение преднизолона приводит к развитию серьезных побочных эффектов в большом проценте случаев, что ограничивает его применение.

Как уже отмечалось выше, в последние годы за рубежом активно изучаются перспективы применения в терапии больных ПБЦ и АИГ несистемного глюкокортикоидного препарата последней генерации — будезонида в качестве альтернативы преднизолону с целью уменьшения системного действия и минимального развития побочных эффектов [3; 4; 9; 10]. В России будезонид для лечения аутоиммунных заболеваний печени до сих пор не применялся, что послужило стимулом для проведения собственного исследования.

Комбинированное лечение будезонидом (9 мг/сутки) в комбинации с УДХК (13–15 мг/кг в сутки) в течение 6 месяцев проведено 16 пациентам с перекрестом ПБЦ и АИГ. У 7 больных в клинико-биохимической и морфологической картине заболевания преобладали симптомы ПБЦ, у 9 — АИГ. В динамике оценивались активность ферментов цитолиза и холестаза, содержание билирубина, желчных кислот, липидов, иммуноглобулинов классов А, М и G. Кроме этого, исходно и через 6 месяцев терапии больным проводилась пункционная биопсия

печени с морфологическим исследованием гепатобиоптата с целью оценки эффективности терапии.

К окончанию терапии большая часть пациентов субъективно отмечала улучшение самочувствия в виде значительного уменьшения слабости ( $n = 12$ , 75%) и снижения интенсивности кожного зуда ( $n = 12$ , 75%), в отдельных случаях до полной его регрессии.

У 93,7% больных ( $n = 15$ ) наблюдалось достоверное снижение активности биохимических показателей, характеризующих уменьшение цитолиза и степени тяжести ВПХ. Отмечено максимальное в сравнении с другими группами снижение уровней трансаминаз, холестерина, билирубина, желчных кислот (табл. 2).

Кроме этого, выявлена тенденция к нормализации липидного обмена: снизилось содержание всех фракций липидов ( $p > 0,05$ ), концентрации ЛПВП нормализовались (табл. 3).

В среднем по группе степень тяжести ВПХ в результате применения данной схемы лечения снизилась со средней до легкой.

В результате проведенного лечения наблюдалось также достоверное снижение концентраций иммуноглобулинов классов А, М и G ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении иммунного воспаления и является отражением эффективной патогенетической терапии аутоиммунного заболевания (табл. 4).

В нашей работе выявлено достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) протромбинового индекса по сравнению с исходным уровнем (с  $86,8 \pm 13,8$  до  $92,7 \pm 11,7\%$ ), что свидетельствует об увеличении уже имеющейся склонности к гиперкоагуляции у этих больных. Эти данные необходимо учитывать при назначении будезонида при лечении ПС, так как имеются наблюдения о развитии тромбозов воротной и селезеночной вен при лечении БЗ больных ПБЦ на стадии декомпенсации (класс С по шкале Child-Pugh) [9].

В гепатобиоптатах пролеченных 6 месяцев больных в 13 случаях (81,3%) гистологическая активность ПБЦ стабилизировалась и оставалась без перемен (та же стадия), в 3 случаях (18,8%) стадия заболевания изменилась в сторону меньшей. Активность аутоиммунного воспаления по Knodell в результате проведенного лечения в 6 случаях (37,5%) оставалась без изменений, в 4 (25%) — снизилась за счет уменьшения ступенчатых некрозов и портального воспаления. У шести больных (37,5%) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения индекса гистологической активности, преимущественно у больных с преобладанием симптомов АИГ.

Кроме этого, в результате проведенного лечения получено улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью опросника SF-36 (рис. 4). У всех больных

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРЕКРЕСТОМ ПЫЦ И АИГ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ												
Показатель	Монотерапия УДХК (n = 16)			Монотерапия ПЗ (n = 14)								
	исходно	после лечения	% снижения уровня	исходно	после лечения	% снижения уровня	исходно	после лечения	% снижения уровня	исходно	после лечения	% снижения уровня
ЩФ (ед/л)	805,4 ± 82,7	589,9 ± 43,4 <sup>1</sup>	26,8	1089,9 ± 169,6	794,9 ± 62,7 <sup>1</sup>	27,1	737,4 ± 98,7	338,4 ± 21,9 <sup>1</sup>	54,1	584,9 ± 95,3	292,3 ± 52,5 <sup>1</sup>	50
ГГТП (ед/л)	450,7 ± 20,6	346,3 ± 87,6 <sup>1</sup>	23,1	475,3 ± 33,9	283,3 ± 47,2 <sup>1</sup>	40,4	835,5 ± 78,8	398,7 ± 95,6 <sup>1</sup>	52,3	429,8 ± 63,4	243,3 ± 59,2 <sup>1</sup>	43,4
АЛТ (ед/л)	168,6 ± 35,7	145,7 ± 23,3 <sup>1</sup>	13,7	276,2 ± 55,0	172,8 ± 14,7 <sup>1</sup>	37,7	196,6 ± 12,6	120,5 ± 34,8 <sup>1</sup>	38,8	198,2 ± 35,3	63,4 ± 17,0 <sup>1</sup>	68,2
АСТ (ед/л)	187,5 ± 14,8	175,6 ± 5,9 <sup>1</sup>	6,4	176,2 ± 39,7	112,4 ± 25,7 <sup>1</sup>	36,4	202,1 ± 38,5	106,9 ± 20,1 <sup>1</sup>	47,5	235,5 ± 32,7	59,9 ± 10,4 <sup>1</sup>	74,9
ЛАП (ед/л)	95,3 ± 11,6	67,3 ± 10,0 <sup>1</sup>	29,5	138,7 ± 24,0	98,7 ± 11,7 <sup>1</sup>	28,9	115,9 ± 29,3	74,9 ± 15,9 <sup>1</sup>	35,6	128,4 ± 41,4	84,8 ± 12,7 <sup>1</sup>	34,4
Билирубин (мкмоль/л)	41,7 ± 8,5	32,9 ± 5,9 <sup>1</sup>	21,9	95,2 ± 13,0	76,6 ± 12,9 <sup>1</sup>	20	94,3 ± 11,8	52,0 ± 2,4 <sup>1</sup>	44,7	77,3 ± 9,1	29,6 ± 5,7 <sup>1</sup>	62,3
ХС (ммоль/л)	7,9 ± 2,1	7,2 ± 1,8	8,9	12,9 ± 1,3	11,8 ± 3,4	8,5	7,4 ± 2,1	6,7 ± 1,8	9,5	7,5 ± 2,9	6,5 ± 1,8	13,3
ЖК (мкмоль/л)	68,3 ± 11,4	51,4 ± 8,3 <sup>1</sup>	25	87,3 ± 12,5	71,3 ± 8,4 <sup>1</sup>	18,4	67,8 ± 9,2	43,2 ± 7,6 <sup>1</sup>	35,8	63,7 ± 14,0	32,7 ± 7,5 <sup>1</sup>	49,2

Примечание: <sup>1</sup> p < 0,05 — отличие от исходного показателя.

Таблица 3

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ЛИПИДОВ (ммоль/л) У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕКРЕСТОМ ПЫЦ И АИГ (n = 16) ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ УДХК В КОМБИНАЦИИ С БЗ				
Показатель	ХС (норма до 5,2 ммоль/л)	ТГ (норма до 1,7 ммоль/л)	ЛПНП (норма 2,1–4,0 ммоль/л)	ЛПВП (норма 0,9–2,3 ммоль/л)
Исходно	7,5 ± 2,9	1,8 ± 0,4	6,9 ± 1,9	2,4 ± 0,1
После лечения	6,5 ± 1,8	1,5 ± 0,4	5,7 ± 1,5	1,9 ± 0,4

Таблица 4

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (г/л) У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕКРЕСТОМ ПЫЦ И АИГ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ УДХК В КОМБИНАЦИИ С БЗ (n = 16)			
Показатель	IgM (норма 0,5–1,5 г/л)	IgG (норма 9,0–15,0 г/л)	IgA (норма 0,5–1,8 г/л)
Исходно	2,4 ± 1,1	19,7 ± 3,3	4,2 ± 1,3
После лечения	1,8 ± 0,5 <sup>1</sup>	12,9 ± 3,3 <sup>1</sup>	2,3 ± 0,9 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> p < 0,05 — отличие от исходного показателя.

выявлено существенное повышение физической активности и работоспособности, энергичности, общего и психического здоровья, социальной роли, эмоционального состояния. Интенсивность кожного зуда снизилась достоверно.

Проводимая комбинированная терапия переносилась хорошо, отмечена высокая приверженность больных к лечению. Из побочных действий отмечено развитие кушингоидного синдрома в виде лунообразного лица у 2 пациентов (12,5%), транзиторное

повышение АД до пограничных цифр, не требующее медикаментозной коррекции или отмены терапии, — у 2 (12,5%). Денситометрия, проведенная исходно и по окончании терапии 10 пациентам, не выявила развития остеопении и остеопороза либо усугубления уже имеющегося снижения минеральной плотности кости.

Сочетание положительной клинико-биохимической и гистологической динамики получено преимущественно у пациенток с преобладанием в

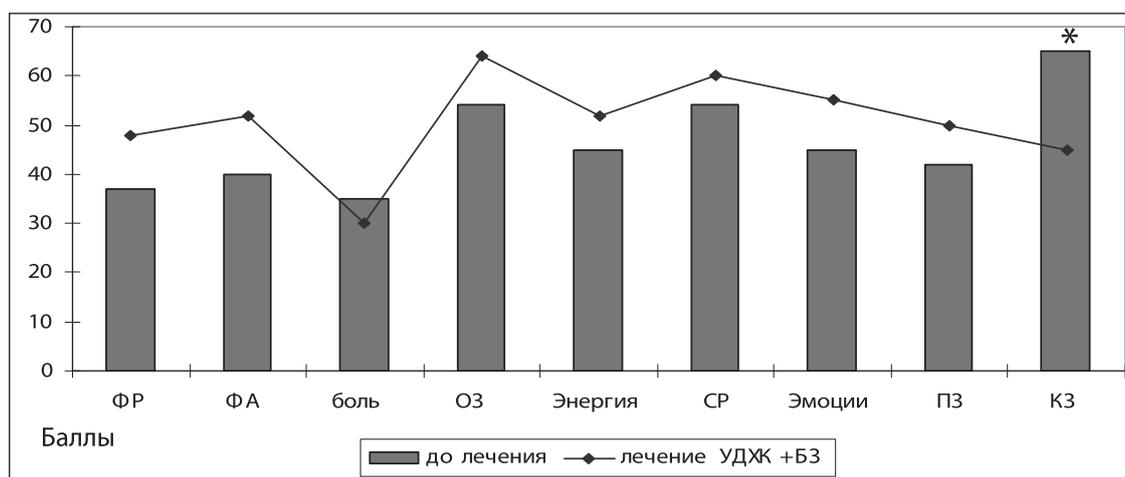


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (в баллах) у больных ПС ПБЦ и АИГ (n = 16) через 6 месяцев терапии УДЖК в комбинации с БЗ

картине заболевания признаков ПБЦ. У больных ПС с преобладанием АИГ (выраженный цитолитический синдром, высокие титры антинуклеарных антител, наличие внепеченочных системных проявлений, большое количество ступенчатых некрозов и плазматических клеток в гепатобиоптате) положительные изменения наблюдались преимущественно в отношении активности биохимических показателей.

В качестве примера можно привести клиническое наблюдение. Больная Г., 1937 г. р., поступила в отделение хронических заболеваний печени ЦНИИГ с жалобами на ноющие боли в правом подреберье после приема пищи, слабость, умеренный кожный зуд. В апреле 2006 г. больная лечилась стационарно по поводу острого правостороннего пиелонефрита, протекавшего с лихорадкой, ознобом, желтухой и кожным зудом. При обследовании обращено внимание на наличие выраженных изменений в биохимических показателях: повышение уровней ЩФ, ГГТП, трансаминаз, билирубина. Направлена для уточнения характера поражения печени в ЦНИИГ. При поступлении в октябре 2006 г. состояние средней тяжести. Склеры субиктеричны, кожные покровы диффузно пигментированы, со следами расчесов. Расширение вен передней брюшной стенки. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС — 68 уд. в мин. АД — 140 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье и эпигастрии. Печень увеличена за счет обеих долей, выступает из-под края реберной дуги на 4–5 см, плотная, поверхность гладкая, ровная, край закруглен. Селезенка не пальпируется. Асцит перкуторно не определяется. Периферических отеков нет. Стул со склонностью к запорам. Проведено лабораторное исследование. Клинический анализ крови: Нв — 118 г/л, эритроциты — 3,8, лейкоциты  $6,5 \cdot 10^6$ , эозинофилы — 1%, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 45%, моноциты — 7%, тромбоциты — 258 тыс., СОЭ — 35 мм/ч. В клиническом анализе мочи — без особенностей. В биохимическом

анализе крови: билирубин — 52,3 мкмоль/л (прямой — 31), холестерин — 8,4 ммоль/л, ЩФ — 1056 ед/л, ГГТП — 1449,8 ед/л, ЛАП — 134 ед/л, ЖК — 85 мкмоль/л, АЛТ — 163,8 ед/л, АСТ — 211,4 ед/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, общий белок — 98,3 г/л, альбумины — 37,3 г/л, ПТИ — 84,9%, фибриноген — 3,8 г/л, ТГ — 2,4 ммоль/л, ЛПНП — 5,4 ммоль/л, ЛПВП — 1,8 ммоль/л. Иммунологическое исследование: IgM — 3,5 г/л, IgG — 23,0 г/л, IgA — 2,7 г/л. HBsAg и АТ к HCV не обнаружены. АМАМ2 выявлены в количестве 85 ед/л (норма до 10 ед/л). Антинуклеарные антитела не выявлены. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружен диффузный пневмосклероз. При УЗИ органов брюшной полости определяются гепатомегалия, диффузное повышение эхогенности печени, конкременты в желчном пузыре, признаки хронического панкреатита, хронического воспалительного поражения почек. При ЭГДС выявлен хронический гастрит. Больной проведена пункционная биопсия печени. Заключение: картина первичного билиарного цирроза 3-й стадии. Хронический аутоиммунный гепатит высокой степени активности, ИГА 15 (3–4–5–3).

На основании клинико-биохимических, иммунологических и морфологического методов исследования больной выставлен клинический диагноз: Первичный билиарный цирроз, перекрест с аутоиммунным гепатитом. Желчнокаменная болезнь: холестолитиаз. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Диффузный пневмосклероз. Артериальная гипертония. Начата терапия будезонидом в дозе 9 мг/сутки в комбинации с УДЖК в дозе 750 мг/сутки, продолжавшаяся в течение 6 месяцев. При повторной госпитализации в мае 2007 г. больная отмечает значительное уменьшение слабости и интенсивности кожного зуда. Состояние удовлетворительное. Сохраняется диффузная пигментация кожи, следов расчесов нет.

ЧСС — 78 уд. в мин. АД — 140 и 90 мм рт. ст. Печень сократилась в размерах и выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. При лабораторном исследовании крови выявлено снижение биохимической активности: билирубин — 17,5 мкмоль/л, ХС — 7,1 ммоль/л, ЩФ — 326 ед/л, ГГТП — 521 ед/л, ЛАП — 52 ед/л, ЖК — 28 мкмоль/л, АЛТ — 48 ед/л, АСТ — 38 ед/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л, общий белок — 79 г/л, ПТИ — 100%, фибриноген — 3,95 г/л, ТГ — 2,0 ммоль/л, ЛПНП — 5,0 ммоль/л, ЛПВП — 1,6 ммоль/л. Отмечено снижение концентраций иммуноглобулинов: IgM — 2,5 г/л, IgG — 17,0 г/л, IgA — 2,0 г/л. Больной проведена повторная пункционная биопсия печени. Заключение: картина первичного билиарного цирроза 2–3-й стадии. Хронический аутоиммунный гепатит умеренной степени активности, ИГА 11 (1–3–4–3). Выявлено повышение уровня качества жизни по окончании терапии за счет повышения физической активности, эмоционального подъема, а также значительного снижения интенсивности кожного зуда с 67 до 35 баллов ( $p < 0,05$ ).

Данный клинический пример демонстрирует эффективность комбинированной терапии будезонидом и УДХК при лечении перекреста ПБЦ и

АИГ. В результате лечения получено значительное снижение цитолитического синдрома, уменьшение степени тяжести ВПХ с тяжелой до средней, снижение гистологической активности. Побочных эффектов при лечении не отмечено, приверженность к лечению была высокой.

Таким образом, применение будезонида в качестве альтернативы ПЗ превосходит его по эффективности, оказывает выраженное положительное воздействие на клинико-биохимическую активность заболевания, снижает цитолиз и степень тяжести ВПХ, в четверти случаев улучшает гистологическую картину. Применение этого препарата сопровождалось минимальными побочными эффектами в небольшом количестве случаев. Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сообщениями о лечении будезонидом ПБЦ и АИГ [10; 13; 15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные позволяют говорить о том, что при лечении перекреста ПБЦ и АИГ комбинация УДХК и БЗ является средством выбора вследствие высокой эффективности и минимально выраженных побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрпеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 275 с.
2. Ульрих Лейшнер. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 174 с.
3. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени. Практическое руководство. — Dr. Falk Farma GmbH, 2006. — 96 с.
4. 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, № 2. — P. 318–323.
5. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Long-term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome // *J. Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 400–406.
6. Floreani A., Rizzotto E.R., Ferrara F. et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1516–1522.
7. Gheorghe L., Iacob S., Gheorghe C. et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.* — 2004. — Vol. 16, № 6. — P. 585–592.
8. Gossard A.A., Lindor K.D. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27, № 8. — P. 1086–1090.
9. Hempfling W., Grunhage F., Dilger K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. (Suppl. 1). — P. 196–202.
10. 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.
11. 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 hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1078–1084.
12. 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, № 3. — P. 536–543.
13. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A.-L. et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A 3-year randomized trial // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 747–752.
14. Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K. et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19, № 6. — P. 699–706.
15. Wiegand J., Schuler A., Kanzler S. et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25 — P. 927–934.