

- the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1215—21.
17. **Дворецкий Л.И.** Паранеопластические синдромы. *Consilium Medicum.* 2003; 3 (3). http://old.consilium-medicum.com/media/refer/03_03/3.shtml
 18. **Bozzetti F.** Nutrition support in patients with cancer. In: Payne-James E., Grimble G., Silk D., eds. *Artificial nutrition support in clinical practice.* London; 1994: 511.
 19. **Орлова Р.В., Новик А.В.** Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях. *Практическая онкология.* 2005; 6 (4): 240—6.
 20. **Chong V.H., Lim C.C.** Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. *South. Med. J.* 2009; 102: 334—5.
 21. **Мухин Н.А., Полянцова Л.Р., Хасабов Н.Н.** Паранеопластические реакции при злокачественных опухолях паренхимы почек. *Урология и нефрология.* 1978; 4: 65—8.
 22. **Дворецкий Л.И.** Паранеопластические синдромы. Справочник поликлинического врача. 2003; 3 (3): 18—22.
 23. **Виноградова О.М., Тареев Е.М., Соловьева А.П.** Лихорадочные маски злокачественных опухолей. *Терапевтический архив.* 1985; 6: 119—124.
 24. **Bleeker-Rovers C.P., van der Meer J.W., Oyen W.J.** Fever of unknown origin. *Semin Nucl. Med.* 2009; 39 (2): 81—7.
 25. **Bleeker-Rovers C.P., Vos F.J., de Kleijn E.M., Mudde A.H., Dofferhoff T.S., Richter C. et al.** A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86 (1): 26—38.
 26. **Гусева Н.Г.** Ревматические болезни и опухоли. Паранеопластический синдром. *Новый медицинский журнал.* 1998; 3—4: 8—10.
 27. **Chambers S., Isinberg D.** Malignancy and rheumatic disease. A real association. *J. Rheumatol.* 2005; 10: 1884—7.
 28. **Мазуров В.И., ред.** *Клиническая ревматология: Руководство для практикующих врачей.* СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2001.
 29. **Mauricio O., Francis L., Athar U., Shah C., Chaudhary M., Gajra A.** Hypertrophic osteoarthropathy masquerading as lower extremity cellulitis and response to bisphosphonates. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 260—2.
 30. **Dalmau J., Rosenfeld M.R.** Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 327—40.
 31. **Schag C.A., Ganz B.A., Heinrich R.L.** Cancer rehabilitation evaluation system—short form (CARES-SF). A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument. *Cancer.* 1991; 68: 1406—13.

Поступила 18.03.13

© В.Я. ШВАРЦ 2013
УДК 616.36-002-092:612.017.1

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

В.Я. Шварц¹, А.М. Ногаллер²

¹Бад Кольберг, ²Мюнхен, Германия

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание печени. АИГ характеризуется преимущественным поражением женщин, клинико-морфологическими признаками хронического гепатита, внепеченочными проявлениями иммунных нарушений (например, аутоиммунный тиреоидит, неспецифический язвенный колит, витилиго, сахарный диабет и др.), благоприятной реакцией на лечение глюкокортикоидами. Типичны повышение аланинаминотрансфераз, гамма-глобулинов (особенно IgG), сывороточных антител ANA, SMA, LKM или SLA. Нелеченный АИГ ведет к быстрому прогрессированию и развитию цирроза печени с 90% летальностью в течение 10 лет. Диагноз ставится методом исключения и имеет решающее значение во врачебной тактике. Лечение основано на использовании иммуносупрессоров, назначаемых, как правило, дополнительно к стероидной терапии. В 80% случаев лечение приводит к полной ремиссии и нормальной продолжительности жизни.

Ключевые слова: гепатит; антитела; иммуносупрессоры; глюкокортикоиды; цирроз печени.

AUTOIMMUNE HEPATITIS

V.Ya. Shvarts¹, A.M. Nogaller²

¹Bad Kolberg, ²Munich, Germany

Autoimmune hepatitis (AH) is a chronic inflammatory immunodependent disease of the liver. Women are affected more frequently than men. The patients show clinical and morphological signs of chronic hepatitis, extrahepatic manifestations of immune disorders (autoimmune thyroiditis, non-specific ulcerative colitis, vitiligo, diabetes mellitus, etc.), readily respond to glucocorticoid therapy, have elevated levels of ALA, gamma-globulins (especially IgG), serum ANA, SMA, LKM or SLA antibodies. Untreated AH promotes rapid development of liver cirrhosis with 90% 10-year lethality. AH is diagnosed by exclusion and is of primary importance for clinical practice. The treatment is based on the use of immunosuppressors as a rule prescribed in addition to steroid therapy. It results in complete remission and normal life expectancy in 80% of the cases.

Key words: hepatitis; antibodies; immunosuppressors; glucocorticoids; liver cirrhosis.

В 1950 г. J. Waldenstrom [11] описал у молодых женщин быстро прогрессирующий гепатит с исходом в цирроз печени, протекавший с желтухой, аменореей, повышенным уровнем γ -глобулинов, с выраженным улучшением при лечении АКТГ. На основании обнаружения при этом заболевании антинуклеарных антител (ANA) I. Маскау и соавт. [6] в 1956 г. назвали это заболевание люпоидным гепати-

том, а в 1965 г. предложили термин «аутоиммунный гепатит».

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это хроническое воспалительное заболевание печени, развивающееся вследствие нарушения толерантности иммунной системы к клеткам печени, отличающееся прогрессирующим течением с развитием цирроза печени и печеночной недостаточности, поражающее

женщин в 2 раза чаще, чем мужчин. Морфологически выявляется картина перипортального гепатита. При лабораторных исследованиях обнаруживают гипергаммаглобулинемию и повышенный уровень аутоантител: ANA, антител к гладким мышцам (SMA), антител к микросомальной фракции печени и почек (LKM), антител к растворимому антигену печени (SLA). АИГ составляет около 10% всех случаев хронического гепатита; примерно у 20% больных наблюдается острое начало заболевания. В западных странах частота обнаружения АИГ составляет 0,1—1,2 на 100 тыс. населения, в Японии — 0,08—0,15.

Так как в первые десятилетия после описания АИГ он преимущественно диагностировался у молодых женщин, то до сих пор среди врачей упорно сохраняется мнение, что АИГ — болезнь молодых людей. Фактически же средний возраст больных АИГ составляет 40—45 лет, а манифестация заболевания в возрасте 50—70 лет наблюдается почти в 2 раза чаще, чем у лиц до 30 лет.

Патогенез. Хотя не все детали выяснены, патогенез АИГ заключается в развитии реакции иммунной системы к собственной печеночной ткани. В качестве этиологических факторов обсуждаются вирусные и бактериальные возбудители (гипотеза мимикрии), которые при наличии иммуногенетической предрасположенности (HLA-антигены) ведут к нарушению иммунологической толерантности, к потере способности различать «свое» и «чужое» с реакцией иммунной системы к собственной ткани печени. Строгие доказательства этой гипотезы, однако, отсутствуют.

В основе аутоиммунных заболеваний печени лежат реакции с гепатоцитами и холангиоцитами. Они ведут к следующим трем заболеваниям: первичному билиарному циррозу (ПБЦ), первичному склерозирующему холангиту (ПСХ) и АИГ. Эти иммуновоспалительные процессы поражают либо проксимальный отдел (ПБЦ), либо все отделы желчных путей (ПСХ), либо гепатоцеллюлярный эпителий (АИГ). Встречаются также смешанные варианты, при которых одновременно выявляются клинические и серологические признаки всех трех форм: ПБЦ, ПСХ и АИГ [8].

Клиническая картина и диагностика. Диагностические критерии АИГ довольно неспецифичны и нет ни одного, который позволял бы установить однозначный диагноз [5]. Как всякий хронический гепатит, так и АИГ длится более 6 мес, протекает с более чем в 1,5 раза повышенным уровнем аспартат- и аланинаминотрансферазы. Уровень трансаминаз значительно колеблется и может временами определяться в пределах нормы (что не облегчает диагностику). Примерно у 20% больных заболевание начинается как острый гепатит и АИГ часто в этот период не диагностируется. Злокачественное течение с выпадением функций печени и необходимостью срочной пересадки органа наблюдается редко. В большинстве случаев заболевание начинается исподволь, без специфической клинической картины. Наблюдается нарушение общего состояния, снижение трудоспособности, толерантности к нагрузкам, тяжесть вплоть до боли (невывраженной) в области печени. Реже выявляется желтуха. Порой из-за невыраженности и неспецифичности клинической картины диагноз устанавливается поздно, после длительного наблюдения врачами самого разного профиля. АИГ диагностируется при выявлении симптомов печеночной интоксикации: покраснения ладоней, деформации ногтей по типу часовых стеклышек, барабанных пальцев, сосудистых звездочек. На поздних стадиях вследствие портальной гипертензии развиваются асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. С весьма различной частотой встречаются ассоцииро-

Таблица 1. *Диагностическая пунктовая шкала АИГ [1]*

Параметр	Пункты
Общее название	
Пол:	
женский	+2
мужской	0
Биохимические показатели (соотношение щелочной фосфатазы и аспартат- и аланинаминотрансферазы):	
более 3,0	-2
1,5—3,0	0
менее 1,5	+2
γ-глобулинов или иммуноглобулинов (Ig) класса G: превышение нормального уровня:	
более чем в 3 раза	+3
в 2—3 раза	+2
в 1—2 раза	+1
менее чем в 1 раз	0
Титр антител (метод иммунофлуоресценции):	
более 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
менее 1:40	0
Антимитохондриальные антитела:	
положительные	-4
отрицательные	0
Серологические маркеры вирусного гепатита:	
отрицательные	+3
положительные	-3
Другие этиологические факторы поражения печени:	
употребление наркотиков в анамнезе:	
да	-4
нет	+1
Среднее количество алкоголя, употребляемого за день:	
менее 25 г	+2
более 60 г	-2
Наличие генетических факторов: HLA-DR3 или HLA-DR4	+1
Наличие других аутоиммунных заболеваний	+2
Реакция на лечение:	
полная ремиссия	+2
рецидив заболевания после достижения ремиссии	+3
Гистологическое исследование печени:	
лобулярный гепатит со ступенчатым некрозом	+3
инфильтрация лимфоплазматическими клетками	+1
розеточный феномен в клетках печени	+1
отсутствие перечисленных выше морфологических изменений	-5
изменение желчных путей	-3
другие изменения	-3
Выявление других определенных аутоантител	+2

Оценка: наличие АИГ — 15 пунктов до лечения, 17 пунктов после лечения, АИГ вероятен — 10—15 пунктов до лечения, 12—17 пунктов после лечения

ванные с АИГ внепеченочные аутоиммунные синдромы, такие как аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алопеция, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, режге гломерулонефрит и сахарный диабет. Нередко эти состояния по отдельности или в сочетании выявляются до манифестации АИГ.

В опубликованных в 2010 г. рекомендациях Американской ассоциации исследования печени [4] в качестве диагностического базиса рекомендованы гистологические, биохимические, серологические и вирусологические исследования. Необходимо исключить все другие формы хронического гепатита — вирусный гепатит (в первую очередь В и С), болезнь Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина, гемохроматоз, медикаментозный/токсический гепатит, а также ПБЦ и ПСХ. Диагноз устанавливают на основании данных клинического обследования и результатов лабораторно-серологических исследований. Международные группы разработали диагностические пунктовые шкалы (Score), позволяющие с достаточно высокой достоверностью диагностировать АИГ.

Диагностические пунктовые шкалы весьма полезны, особенно при неуверенности в диагнозе. Они незаменимы в научно-исследовательской работе для количественной характеристики заболевания, сравнения различных групп больных, а также для оценки вероятности правильности диагноза АИГ (табл. 1, 2). В современных диагностических пунктовых шкалах наличие вирусного гепатита, злоупотребление алкоголем, а также наличие заболевания желчных путей добавляють негативные пункты и уменьшают вероятность наличия АИГ.

К диагностическим критериям относится также быстрое улучшение состояния больных и показателей активности патологического процесса под влиянием стероидов. Как следует из диагностических пунктовых шкал АИГ, к числу обязательных исследований относится биопсия печени. Хотя гистологический диагноз АИГ отнюдь не однозначен в связи со сложностью дифференцирования с другими формами хронического гепатита, для выбора терапевтической тактики, оценки прогноза и позднее для контроля течения заболевания определение степени морфологической выраженности воспалительного процесса и фиброзирования имеет важное значение. Повышенный уровень IgG и антител также наблюдается не только при АИГ, но и при других патологических процессах печени и желчевыводящей системы.

Иммуносерологические исследования. Наличие аутоантител и повышение уровня в крови γ -глобулинов — важнейшие отличительные признаки АИГ. Выявление различных антител свидетельствует о том, что АИГ характеризуется серологической гетерогенностью. В клинической практике имеет значение то, что аутоантитела сами по себе относительно мало специфичны для АИГ. Аутоантитела могут наблюдаться как эпифеномены при вирусных гепатитах, при медикаментозных гепатитах, а также при наследственных заболеваниях печени. Тем не менее, несмотря на малую специфичность, определение аутоантител в дифференциальной диагностике АИГ в большинстве случаев имеет решающее значение. Для иммунологической диагностики АИГ определяют ANA, SMA, LKM. Лишь при отсутствии этих антител определяются SLA/LP. Практически всегда определяются антитела к митохондриальным антигенам, позволяющие дифференцировать АИГ и ПБЦ, так как они типичны для последнего и практически не повышаются при АИГ.

В качестве скрининга достаточно определить вначале путем непрямой иммунофлюоресценции ANA, SMA, LKM (LC-1), что существенно удешевляет диагностику. Следует указать, что определяющую роль играет квалификация лаборатории. Опытный сотрудник иммуносерологической лаборатории при иммунофлюоресцент-

Таблица 2. Упрощенная диагностическая пунктовая шкала АИГ [3]

Параметр	Титр/признак	Пункты
ANA или SMA	1:40—1:80	1
ANA или SMA, или LKM, или SLA	1:80 и более 1:40 и более Положителен	2
IgG	Выше верхней границы нормы	1
	Более чем 1,1 · верхняя граница нормы	2
Гистологическое исследование печени	АИГ отрицать нельзя (ин-фильтрация лимфоцитами)	1
	Лобулярный АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита		2

Оценка: АИГ вероятен — 6 пунктов и менее, АИГ доказан — более 6 пунктов

ном определении ANA может выделить субтипы антител, характерные для АИГ и других заболеваний. Так, для ревматических заболеваний характерна ядерная флюоресценция, для ПБЦ — ядерные тельца и ядерные кольца и т. д. Если указанные выше антитела не определяются, при наличии других признаков АИГ следует определять SLA/LP методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

На основании серологических исследований выделяют 3 подтипа АИГ [2].

АИГ 1-го типа — ANA, SMA-позитивный обозначается как «классический» или «лопоидный» АИГ. Он составляет примерно 80% всех случаев, 70% больных с этим типом АИГ — женщины, примерно у половины выявляются внепеченочные симптомы иммунного заболевания, преимущественно иммунный тиреоидит, синовит, язвенный колит. Клинические проявления чаще непычны и выражены слабо. Острые случаи крайне редки. У 25% больных при установлении диагноза обнаруживают цирроз печени.

АИГ 2-го типа характеризуется наличием антител LKM-1 к цитохрому P450 и обнаруживается в Европе у 10—20% больных АИГ, в США — у 4%. Редко выявляются также антитела LC-1. Как правило, при этом заболевание протекает тяжело и имеет плохой прогноз; преимущественно заболевают женщины. Внепеченочные иммунные синдромы, такие как тиреоидит, сахарный диабет, витилиго, встречаются чаще, чем при АИГ 1-го типа.

При АИГ 3-го типа выявляются SLA/LP. Эти аутоантитела высокоспецифичны и в отличие от других антител их обнаружения достаточно для надежной диагностики АИГ. Клиническая картина и течение заболевания не отличаются от таковых при АИГ 1-го типа. Выделение этого субтипа АИГ поддерживают не все гепатологи.

Следует подчеркнуть, что выделение указанных субтипов АИГ не влияет на выбор лечения и потому имеет лишь относительное практическое значение.

Лечение. Согласно рекомендациям Американской ассоциации исследования печени за 2010 г. [4], медикаментозное лечение АИГ обязательно при превышении нормального уровня трансаминаз в 5 раз и IgG в 2 раза, при гистологическом обнаружении некроза печени (мультиацинарного, ступенчатого), при выраженных внепеченочных проявлениях. Учитывая прогрессивное течение заболевания и плохой прогноз, в клинической практике показания к лечению определяют широко, уже при повы-

шении уровня трансаминаз и IgG ниже указанного. Наличие цирроза печени при иммунологически неактивном процессе, нормальном или незначительно повышенном уровне трансаминаз не служит показанием к медикаментозному лечению АИГ. Возраст не является ограничением для лечения. Более того, именно у больных старше 45 лет достигается наибольший эффект [10].

Целью лечения является достижение и сохранение ремиссии заболевания. Ремиссию АИГ можно достигнуть двумя методами, клиническая эффективность которых равнозначна: методом монотерапии преднизолоном и методом комбинации преднизолона с азотиоприном [12]. Большинство врачей предпочитают второй метод из-за возможности использовать меньшую дозу преднизолона и тем самым уменьшить риск развития побочных эффектов. Вследствие необходимости многолетнего применения преднизолона практически у всех больных развивается кушингоидный синдром, что у части пациентов служит причиной отказа от дальнейшего лечения, однако у молодых пациентов, желающих иметь детей, проводится монотерапия преднизолоном. В противоположность этому у пожилых женщин с остеопорозом или высоким риском развития остеопороза следует предпочесть комбинированную терапию.

Комбинированное лечение начинают с перорального применения 30 мг преднизолона в день, через 4 нед дозу снижают до 15 мг. Азотиоприн в странах Европы назначают в дозе 1 или 2 мг на 1 кг массы тела, в США — независимо от массы тела по 50 мг/сут. При острых формах и тяжелом течении рекомендуют высокие начальные дозы преднизолона (1 мг на 1 кг массы тела) с последующим снижением на 5 мг 1 раз в неделю.

Монотерапия преднизолоном проводится начиная с 60 мг/сут с последующим снижением до 20 мг/сут в течение 4 нед. При выраженном терапевтическом эффекте (отчетливом снижении активности трансаминаз и уровня IgG) дозу преднизолона снижают до 10 мг/сут. Лишь при полной нормализации биохимических показателей дозу преднизолона снижают до 7,5 или 5 мг/сут.

При достижении полной ремиссии преднизолоном можно отменить и начать терапию азотиоприном (2 мг на 1 кг массы тела), что в большинстве случаев достаточно для сохранения ремиссии. Следует подчеркнуть, что монотерапия азотиоприном не обеспечивает ремиссию заболевания.

Лечение, основанное на применении преднизолона, в 80% случаев в течение двух лет приводит к развитию типичных побочных эффектов: слабости, быстрой утомляемости, стриям брюшной стенки, гирсутизму или алопеции, кушингоидному синдрому. Остеопения, компрессионные переломы позвоночника, сахарный диабет, артериальная гипертензия наблюдаются у 13% больных.

В качестве альтернативы преднизолону используют будезонид, который в большей степени, чем преднизолон, метаболизируется и реализует свое действие в печени. Установлено, что эффективность применения будезонида в комбинации с азотиоприном для достижения ремиссии АИГ при менее частых и выраженных побочных эффектах не отличается от таковой при применении преднизолона в комбинации с азотиоприном [7].

У 10% больных не отмечено реакции на лечение пред-

низолоном и азотиоприном. В случае таких рефрактерных форм заболевания используют другие иммуносупрессивные препараты: циклоспорин, такролимус, циклофосфамид. В связи с недостаточным опытом применения этих препаратов при АИГ их назначение следует передать в руки врачей гепатологических центров.

Отсутствие достижения ремиссии после адекватного лечения в течение 4 лет при прогрессирующей недостаточности печени, наличие мультилобулярного некроза является показанием для трансплантации печени [12]. В странах Европы АИГ составляет 4% всех трансплантаций печени с 80—90% выживаемостью в течение 5 лет после трансплантации печени. У 11—35% лиц в трансплантированной печени вновь развивается АИГ. После трансплантации не следует назначать глюкокортикоиды, так как они достоверно повышают риск развития АИГ в трансплантированной печени.

Прогноз. Без лечения прогноз АИГ плохой. При 5—10-кратном повышении активности трансаминаз и 2-кратном повышении уровня γ -глобулинов смертность в течение 10 лет составляет 90%. При гистологическом выявлении ступенчатого некроза развития цирроза печени в последующие 5 лет следует ожидать у 82% больных, однако при достижении ремиссии в результате лечения продолжительность жизни практически в пределах нормы. Через 3 года активного лечения биохимическая и гистологическая ремиссия достигается у 87% больных. Наибольшей проблемой является рецидив заболевания, который у 50% больных наблюдается через 6 мес и у 70% — через 3 года после прекращения лечения. После достижения ремиссии без лечения ремиссия сохраняется лишь у 17% больных. Эти данные обосновывают необходимость пожизненной терапии с целью сохранения ремиссии. Если больной настаивает на прекращении лечения, то необходимо постоянное наблюдение с определением активности процесса каждые 3 мес. При росте биохимических или иммунологических показателей следует вновь начинать терапию.

Заключение. Так как у 25% больных при установлении диагноза аутоиммунного гепатита уже выявляется цирроз печени, то очевидно, что даже через 50 лет после его описания мы еще весьма далеки от достаточно ранней диагностики этого заболевания. Достижение ремиссии и нормальной продолжительности жизни лишь у 80% больных должно стимулировать каждого врача постоянно помнить об аутоиммунном гепатите при дифференциальной диагностике, обязательной у каждого больного с повышенным уровнем γ -глобулинов, наличием антител и гистологической картины гепатита. Аутоиммунный гепатит поражает не только молодых женщин — средний возраст больных составляет 40—45 лет, 30% составляют мужчины. Весьма часто впервые диагноз аутоиммунного гепатита устанавливают после 50 лет. Именно старшие возрастные группы хорошо реагируют на лечение. Аутоиммунный гепатит относится к заболеваниям печени, при которых медикаментозное лечение преднизолоном в сочетании с иммуносупрессивными препаратами дает выраженный терапевтический эффект, значительно превосходящий результаты трансплантации печени. Для успеха лечения первостепенное значение имеет его непрерывность в течение всей жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31: 929—38.
2. Gleeson D., Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011; 13.

3. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Zeniya M., Czaja A.J., Pares A. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008; 48: 169—76.
4. Manns M.P., Czaja A.J., Corham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193—213.
5. Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? *Hepatology.* 2010; 51: 350—1.

6. Mackay I.R., Weiden S., Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 124 (Autoimmunity-experimental and clinical aspects: Part II): 767—80.
7. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E. et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Dig. Dis.* 2011; 29(4): 411—5.
8. Saich R., Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *Wld J. Gastroenterol.* 2008; 21: 331—7.
9. Strassburg C.P. Autoimmune hepatitis: new guidelines, new therapies. *Dig. Dis.* 2012; 30(Supp. 1): 11—9.
10. Strassburg C.P., Manns M.P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.* 2009; 29(3): 273—85.
11. Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. *Dtsch. Gesellsch. Verd. Stoffw.* 1950; 15: 113—9.
12. Wolf D.C., Bojito L., Facciuto M., Lebovics E. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54(11): 2519—22.

Поступила 04.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.441-006.5-06:441-008.61]-08

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Б.Х. Бебезов, М.А. Нуралиев, Т.Т. Какчекева, Б.Р. Салиева, Р.М. Чазымов

Кафедра госпитальной хирургии Кыргызско-Российского Славянского университета на базе клиники им. И.К. Ахунбаева при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Киргизия

Рассмотрены методы лечения диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). Проведен анализ 71 отечественных и иностранных источников, посвященных этой проблеме. Рассмотрены спорные и нерешенные вопросы, касающиеся послеоперационного гипотиреоза. Подробно освещены цель, основные показания и методы хирургического лечения, а также возможные осложнения. Рассмотрены сравнительные характеристики методов лечения больных с диффузным токсическим зобом.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб; болезнь Грейвса; радиоiodтерапия; хирургическое лечение; послеоперационный гипотиреоз; возвратный гортанный нерв.

ТHERAPEUTIC STRATEGY FOR DIFFUSE TOXIC GOITER

Kh.S. Bebezov, M.A. Nuraliev, T.T. Kakcheeva, B.R. Salieva, R.M. Chazymov

I.K. Akhunbaev Kyrghyz-Russian-Slavic University, National Hospital of Kyrghyz Ministry of Health, Kyrghyza

The methods for the treatment of diffuse toxic goiter (Graves' disease) are considered including analysis of 71 domestic and foreign publications with special reference to debatable and unresolved problems. The goals of and main indications for the treatment, the relevant surgical techniques, and possible complications are discussed. Comparative characteristics of the methods for the management of diffuse toxic goiter are reviewed.

Key words: Graves' disease; radioiodine therapy; surgical treatment; postoperative hypothyroidism; recurrent laryngeal nerve.

На сегодняшний день при болезни Грейвса — диффузном токсическом зобе (ДТЗ) не существует метода лечения, который бы обеспечил коррекцию аутоиммунных нарушений, восстанавливая нормальную функцию щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Идеальное лечение при ДТЗ должно обеспечивать довольно быстрое устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, возвращение к эутиреоидному состоянию, сопровождаться минимальным риском осложнений [2—5]. Существует два подхода к лечению тиреотоксикоза, обусловленного ДТЗ — длительная консервативная терапия в надежде достичь ремиссии заболевания и радикальная терапия, заключающаяся в разрушении ЩЖ радиоактивным йодом или хирургическим ее удалении [6].

Так, в США в абсолютном большинстве случаев независимо от размера зоба, длительности заболевания и других факторов осуществляют терапию радиоактивным йодом [7]. Европейские и японские врачи предпочитают проводить лечение впервые заболевшего пациента с помощью тиреостатиков. В России более 3/4 врачей предпочитают длительное лечение тиреостатиками, 6% — оперативное

лечение и 3% — терапию радиоактивным йодом [8].

Консервативное лечение назначают для достижения эутиреоза перед оперативным вмешательством, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса терапии, которая в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии [9]. В качестве тиреостатиков в клинической практике используются препараты из группы тионамидов: тиамазол (метизол, метимазол, тирозол, мерказолил) и действующее вещество пропилтиоурацил (пропилтиоурацил). Механизм их действия заключается в угнетении внутритиреоидного гормоногенеза, блокаде синтеза тиреоидстимулирующих аутоантител, периферической конверсии тироксина в трийодтиронин [10]. Наиболее опасным осложнением приема тиреостатиков из группы тионамидов является угнетение гемопоэза вплоть до развития агранулоцитоза, его частота не превышает 0,06% [9]. Нет единого мнения о продолжительности консервативной терапии ДТЗ тиреостатиками. Так, В.В. Фадеев и соавт. [9] предлагают продолжать лечение от 12 до 24 мес. По данным М.И. Кузина и соавт. [10], курс лечения проводится в течение 1—1,5 года. Е.А. Валдина [11] рекомендова-