



БУДЕСОНИД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕКРЕСТОМ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА И АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Голованова Е. В., Хомерики С. Г., Петраков А. В., Серова Т. И.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Голованова Елена Владимировна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 9554

E-mail: golovanovaev@mail.ru

Термин «перекрестный синдром» (ПС) означает, что у одного и того же больного присутствуют признаки двух аутоиммунных заболеваний печени [2; 6]. 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 первичном билиарном циррозе (ПБЦ) развивается у пациентов, имеющих гаплотип HLA, как при аутоиммунном гепатите (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], перекрест АИГ/ПБЦ встречается с частотой 7–9% (по другим данным, 10–15%). 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 патогномоничными 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 (ВПХ) терапию начинают с урсodeоксихолевой кислоты (УДХК) 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 (ПЗ) и при необходимости азатиоприн [2; 8]. В работах показана эффективность лечения перекреста ПБЦ и АИГ иммуносупрессантами в сочетании с УДХК [5] в течение 4,5 лет. 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 года наблюдалось усиление фиброза, в связи с чем они были переведены на комбинированную терапию.

В последние годы появились сообщения об изучении эффективности несистемного глюкокортикоидного препарата последней генерации — будезонида (БЗ) 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⁺, CD4⁺, CD8⁺ 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 портальной 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 БЗ 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 с БЗ терапия 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 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 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 леченого АИГ [15]. 12 больных в течение 3 месяцев получали БЗ в дозе 9 мг/сутки. Полная ремиссия заболевания в виде нормализации АЛТ и АСТ 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 — изучение эффективности терапии больных перекрестом ПБЦ и АИГ комбинацией будезонида и УДХК [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированное лечение БЗ (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. Эффективность терапии оценивалась динамикой выраженности синдрома цитолиза, а также внутрипеченочного

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 (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз), холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП)), содержание билирубина (БР), желчных кислот (ЖК), липидов (общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности), иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. До и после лечения больным проводилась пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием гепатобиоптата, а также исследование качества жизни с использованием опросника SF-36, адаптированного для больных с синдромом холестаза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 уровней биохимических показателей (трансаминаз, холестерина, билирубина, желчных кислот), характеризующих уменьшение цитолиза и степени тяжести ВПХ (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 во всей 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 работе установлено достоверное повышение ($p < 0,05$) ПТИ 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. 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 (рис. 1, 2 см. на цветной вклейке). Активность аутоиммунного воспаления по Knodell в результате проведенного лечения в 6 случаях (37,5%) оставалась без изменений, в 6 (37,5%) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения индекса гистологической активности. У четырех больных (25%)

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ВПХ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ				
Показатель (нормальные значения)	Степень тяжести ВПХ			
	0 (отсутствие холестазы)	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 4-х показателей

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРЕКРЕСТОМ ПБЦ И АИГ (n = 16) В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ КОМБИНАЦИЕЙ БЗ И УДХК			
Показатель	Исходно	После лечения	% снижения уровня
ЩФ (ед/л)	584,9 ± 95,3	292,3 ± 52,5*	50
ГГТП (ед/л)	429,8 ± 63,4	243,3 ± 59,2*	43,4
АЛТ (ед/л)	198,2 ± 35,3	63,4 ± 17,0*	68,2
АСТ (ед/л)	235,5 ± 32,7	59,9 ± 10,4*	74,9
ЛАП (ед/л)	128,4 ± 41,4	84,8 ± 12,7*	34,4
Билирубин (мкмоль/л)	77,3 ± 9,1	29,6 ± 5,7*	62,3
ХС (ммоль/л)	7,5 ± 2,9	6,5 ± 1,8	13,3
ЖК (мкмоль/л)	63,7 ± 14,0	32,7 ± 7,5*	49,2

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

Таблица 3

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ЛИПИДОВ (ММОЛЬ/Л) У БОЛЬНЫХ С «ПЕРЕКРЕСТОМ» ПБЦ 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» ПБЦ И АИГ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ УДХК В КОМБИНАЦИИ С БЗ (n = 16)			
Показатель	Ig M (норма 0,5 – 1,5 г/л)	Ig G (норма 9,0 – 15,0 г/л)	Ig A (норма 0,5 – 1,8 г/л)
Исходно	2,4 ± 1,1	19,7 ± 3,3	4,2 ± 1,3
После лечения	1,8 ± 0,51	12,9 ± 3,3*	2,3 ± 0,9*

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

гистологическая активность снизилась за счет уменьшения ступенчатых некрозов и портального воспаления (рис. 1, 2 см. на цветной вклейке). Кроме этого, в результате проведенного лечения получено улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью опросника SF-36 (рис. 3). У всех больных выявлено существенное повышение физической активности и работоспособности, энергичности, общего и психического здоровья, улучшение эмоционального состояния. Интенсивность кожного зуда снизилась достоверно.

Из побочных действий отмечено развитие кушингоидного синдрома в виде лунообразного лица у 2 пациентов (12,5%), транзитное 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 больных с преобладанием в картине заболевания признаков ПБЦ. У больных ПС с преобладанием АИГ (выраженный

цитолитический синдром, высокие титры антиглеклярных антител, наличие внепеченочных системных проявлений, большое количество ступенчатых некрозов и плазматических клеток в гепатобиоптате) наблюдались положительные изменения преимущественно в отношении активности биохимических показателей.

Таким образом, применение будезонида 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.

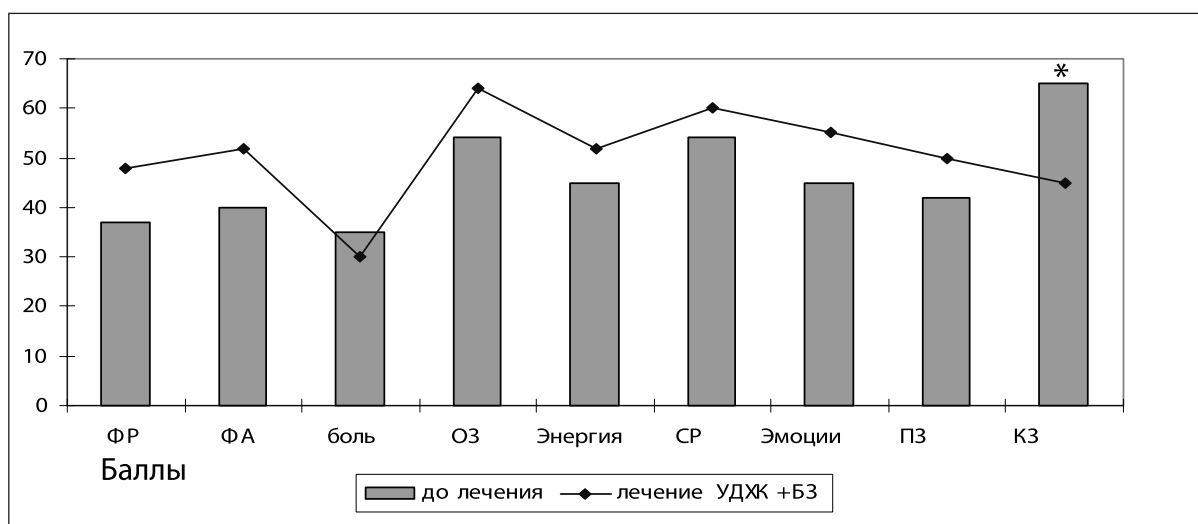


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни (в баллах) у больных «перекрестом» ПБЦ и АИГ (n = 16) через 6 месяцев терапии УДХК в комбинации с БЗ

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова Е. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис.... докт. мед. наук. — М., 2008. — 275 с.
2. Лейшнер У. 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. et al. 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., 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.
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.