

Натуральный лейкоцитарный интерферон альфа (Alfaferone) в комбинации с рибавирином в лечении больных с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С: опыт авторов*

D. KOZIELEWICZ, D. DYBOWSKA, B. HALOTA, B. DROZDZ

/Кафедра инфекционных болезней и гепатологии, Институт клинической нейропсихологии, Медицинский Коллегиум, Торунь, Польша/

Резюме

Натуральный лейкоцитарный интерферон альфа (Alfaferone) в комбинации с рибавирином в лечении больных с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С: опыт авторов

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии с применением натурального лейкоцитарного интерферона альфа (Альфаферон) и рибавирина у больных с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С (ВГС).

Исследование включало 23 пациентов (15 женщин, 8 мужчин) в возрасте 17–68 лет, которые были госпитализированы в 2005–2008 годах. 17 пациентов относились к классу А по тяжести печеночной недостаточности согласно классификации Чайлд в модификации Пью (далее – классификация Чайлд-Пью), 6 – к классу В по шкале Чайлд-Пью. У 17 пациентов определялся генотип 1b, у шести – генотип 3a ВГС. 13 пациентов получали лечение впервые, у восьми терапия по поводу цирроза печени проводилась повторно, а в двух случаях предыдущий курс лечения был прерван из-за побочных реакций после применения пегилированного интерферона (ПЭГ-интерферона). Лечение продолжалось в течение 48 недель независимо от генотипа ВГС. Параметром оценки биохимической эффективности лечения была нормализация активности АЛАТ (<40 Ед/л), в то время как критерием вирусологической эффективности была неопределяемая вирусная нагрузка в плазме крови. Оба параметра замерялись непосредственно после окончания лечения (НВО) и после 6-месячного периода наблюдения (УВО). Терапевтическая безопасность оценивалась путем мониторинга побочных эффектов лечения.

Повышенный уровень АЛАТ до начала лечения был обнаружен у 20 из 23 пациентов. Во время терапии нормализация уровня данного показателя была достигнута у 50% из них, а через 6 месяцев она сохранялась у 9 из 20 пациентов. Показатель ответа на момент окончания лечения – непосредственный вирусологический ответ (НВО) – был достигнут у 6 из 19 пациентов и устойчивый вирусологический ответ (УВО) – у 3 больных. Наиболее часто выявляемыми побочными эффектами были легкие психические расстройства (у 12 пациентов). Тромбоцитопения и лейкопения, имевшиеся до начала лечения, во время лечения не усиливались. Тяжелые побочные эффекты, вызванные применением исследуемого препарата и приведшие к прекращению лечения, были выявлены у трех пациентов (инфекция мочевыводящих путей, депрессия, миастения), из них двое больных относились к классу А по классификации Чайлд-Пью, и один – к классу В. У одного пациента лечение было прекращено в связи с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Натуральный лейкоцитарный интерферон альфа хорошо переносится больными с циррозом печени, связанным с ВГС, и сопутствующими тромбоцитопенией и лейкопенией.

Ключевые слова: побочные эффекты, цирроз печени, естественный лейкоцитарный интерферон альфа, устойчивый вирусологический ответ

Summary

Natural leukocyte interferon alpha (Alfaferone) combined with ribavirin in the treatment of patients with HCV-related cirrhosis: our experience

D. Kozielewicz, D. Dybowska, B. Halota, B. Drozd

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of combined treatment with natural leukocyte interferon alpha (Alfaferone) plus ribavirin in patients with HCV-related cirrhosis.

Twenty-three patients (15 women, 8 men) aged 17–68 years hospitalized in 2005–2008 were included in the study. Seventeen patients who qualified for treatment were Child-Pugh class A patients and 6 others were class B. Seventeen patients had genotype 1b and 6 genotype 3a infection. Thirteen patients were naive, retherapy concerned 8 patients, and in two cases the continuation of treatment had been stopped because of adverse events following the use of pegylated interferons. The treatment was continued for 48 weeks regardless of HCV genotype. Normalized AIAT activity (<40 U/l) was the measure of biochemical efficacy of the treatment, while virological efficacy was reflected by an undetectable viral load in plasma. Both measurements were conducted immediately after the end of treatment (EOT) and after a 6-month follow-up period (SVR). Therapeutic safety was evaluated by the monitoring of the adverse events of the treatment.

Abnormal AIAT levels prior to treatment were detected in 20/23 patients. During therapy normalized levels were achieved in 50% of them, and after 6 months they were sustained in 9/20. EOT was achieved in 6/19 patients and SVR in 3 patients. Mild psychiatric disorders were the most frequently detected adverse events (12 patients). Thrombocytopenia and leucopenia existing prior to treatment did not intensify during the treatment. Severe adverse events caused by the drug resulted in the discontinuation of treatment in three patients (urinary tract infections, depression, myasthenia gravis), of whom two patients were Child-Pugh class A and one was class B. In one patient treatment was discontinued because of HCC.

Natural leukocyte interferon alpha is well tolerated by patients with HCV-related cirrhosis and coexisting thrombocytopenia and leucopenia.

Keywords: Adverse events – Cirrhosis – Natural leukocyte interferon alpha – Sustained virological response

* Подготовлено по материалам: Kozielewicz D et al. Natural leukocyte interferon alpha is well tolerated by patients with HCV-related cirrhosis and coexisting thrombocytopenia and leucopenia. // J. Infection. – 08/07/2011. Clinical Article

Введение

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином является в настоящее время стандартом лечения хронического вирусного гепатита С [1]. Другие интерфероны можно назначать в тех случаях, когда терапия пегилированным интерфероном противопоказана, или при наличии побочных эффектов (например, цитопении, появившейся при ранее проводившемся лечении). Это особенно важно у пациентов с циррозом печени, у которых часто наблюдаются нейтропения и тромбоцитопения [2]. В клинической практике эти побочные эффекты приводят к отказу от приема терапии [1]. В этих случаях можно лечить таких пациентов натуральным лейкоцитарным интерфероном альфа, представляющим собой смесь различных видов альфа интерферонов. Как следствие, интерферон альфа является препаратом первого выбора в обсуждаемых случаях.

Эта статья представляет опыт использования натурального лейкоцитарного интерферона альфа (Альфаферон) в комбинации с рибавирином в лечении больных с ВГС и циррозом печени.

Терапию получали первичные пациенты, пациенты, проходящие повторный курс терапии, и пациенты, прервавшие курс терапии вследствие побочных эффектов после пегилированного интерферона.

Материалы и методы исследования

Двадцать три пациента с HCV (ВГС) циррозом, получавшие лечение в отделении инфекционных болезней и гепатологии в Быдгоще, Польша, в 2003–2008 годах, были включены в исследование. Эта группа включала 15 женщин и 8 мужчин в возрасте 17–68 лет (в среднем 52 года). Средняя масса тела пациентов составляла 77,6 кг (57,5–114 кг).

Вирус гепатита С – его рибонуклеиновая кислота (РНК) обнаруживается по результатам ПЦР тестов. Мы проанализировали уровень вирусемии (наличие вируса в крови) в исходных условиях и их динамику в ходе лечения. У 17 пациентов определялся генотип 1b, у шести – генотип 3a ВГС. Цирроз печени был диагностирован на основании общепринятых клинических, биохимических и гистологических критериев. Из 23 пациентов, отобранных для лечения, 17 пациентов относились к классу А по тяжести печеночной недостаточности согласно классификации Чайлд-Пью и 6 пациентов – к классу В по шкале Чайлд-Пью. К классу В по шкале Чайлд-Пью были отнесены пациенты, у которых определялся повышенный уровень билирубина до 2–3 мг/дл (3 больных), снижение уровня альбумина до 3,5–2,8 г/дл (3 больных), повышение протромбинового времени (6 пациентов) и/или асцит (3 пациента). Пациенты с перитонеальным выпотом получали терапию диуретиками до улучшения их состояния. У 20 из 23 пациентов была повышена активность аланинаминотрансферазы (АлАТ – 50–408 ЕД/л, средний уровень 150 ЕД/л). У 5 пациентов было диагностировано варикозное расширение вен пищевода, из которых два пациента получали лечение бета-блокаторами, а трем пациентам было проведено эндоскопическое вмешательство (наложение стягивающих лигатур, клипирование сосудов).

Каждому пациенту, соответствующему критериям лечения, проводилась диагностика с целью исключения опухолевого процесса в печени (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – печеночно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, злокачественная гепатома, эпителиома печени). До начала лечения и каждые 3 месяца пациентам регулярно проводилось УЗИ брюшной полости, а также определение уровня альфа-фетопротейна (АФП) в плазме крови. В случае сомнительного результата исследование дополнялось проведением абдоминальной компьютерной томографии (КТ). При отборе пациентов для проведения лечения и во время прохождения курса проводились периодические консультации психиатра.

Обсуждаемая группа пациентов состояла из 13 первичных пациентов и 8 пациентов, у которых было неэффективным предыдущее лечение (неотвечки). Два пациента продолжили лечение после прекращения терапии пегилированным интерфероном (плохая переносимость). Терапия пегилированным интерфероном была прекращена в связи с развитием побочных эффектов препарата (лейкопения с сопутствующим гипертиреозом и тромбоцитопенией).

Альфаферон (Alfaferone®; Альфа Вассерман, Болонья, Италия) применялся в дозе 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю, подкожно. Рибавирин (Rebetol®, Шеринг-Плау, Кенилворт, Нью-Джерси) назначался перорально в суточной дозе 800–1200 мг, в зависимости от массы тела. Пять из 23 пациентов первоначально получали дозы рибавирина ниже рекомендованных в соответствии с массой тела. Это было обусловлено начальным низким уровнем гемоглобина 10–11 г/дл и продиктовано соображениями безопасности для пациента. Три из этих 5 пациентов были отнесены к классу А по шкале Чайлд-Пью. Лечение продолжалось в течение 48 недель, независимо от генотипа ВГС. Терапевтическая эффективность оценивалась по уровню вирусемии сразу после окончания лечения (НВО), а также после 24 недель наблюдения после окончания терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) и снижению предшествующей биохимической активности заболевания.

Побочные явления, связанные с лечением, были проанализированы на основании клинических наблюдений и лабораторных исследований, проведенных с 2-недельными интервалами. Уровни тромбоцитопении и лейкопении учитывались до начала терапии, а также анализировались по мере получения терапии.

Уровень альфа-фетопротейна (АФП) измерялся методом хемилюминесценции с использованием теста LIAISON AFP от DiaSorin (справочные величины до 5,5 МЕ/мл) (Humor Diagnostica, South Africa).

Активность АлАТ измерялась с помощью метода ICFF без пиридоксальфосфата при температуре 37 °С с помощью тестового комплекта от Roche и Cobas Integra (нормальный уровень – ниже 40 МЕ/л, независимо от пола).

РНК ВГС определялась при помощи ПЦР с обратной транскриптазой при линейности 43–6,9 × 10⁷ МЕ/мл с использованием метода тестирования COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan с реагентом производства Roche Diagnostic (Индианополис, США), в то время как генотип ВГС определялся путем гибридизации с реагентами Linear Array HCV Genotyping Test (LA HCV GT) производства Roche Diagnostic.

Таблиця 1. Действие Альфаферона на лейкопению, которая отмечалась до начала лечения

№ пациента	Изначальный уровень лейкоцитов ×10 ³ /мл	Изначальный уровень нейтрофилов	Минимальный уровень лейкоцитов во время терапии ×10 ³ /мл	Минимальный уровень нейтрофилов во время терапии	Уровень лейкоцитов на 48-й неделе лечения ×10 ³ /мл	Уровень нейтрофилов на 48-й неделе лечения
1	3,1	2,046	1,8	972	2,3	1,518
2	1,7	697	1,7	697	-	-
3	2,0	1,080	1,9	1,121	2,6	1,898
4	2,1	1,000	2,1	1,000	2,6	1,100
5	2,5	800	1,5	555	2,3	810
6	2,2	1,500	1,2	840	2,9	1,800
7	3,1	2,263	1,6	843	2,1	1,176
8	3,7	2,150	2,9	1,800	3,3	1,500

*Лейкоциты – нормативный показатель 4–10 × 10³/мл

Уровень тромбоцитов и лейкоцитов измерялся при помощи кондуктометрического метода на аппарате Sysmex K-4500 производства Sysmex Corp. (Япония), а соотношение субпопуляций лейкоцитов оценивалось на основе мазков крови в микроскопических образцах с применением цитологического метода окраски по Май-Грюнвальд – Гимзе.

Результаты и их обсуждение

19 из 23 пациентов успешно завершили плановое лечение. УВО был достигнут у шести пациентов – 5 пациентов класса А и 1 пациент класса В по шкале Чайльд-Пью, 5 пациентов были инфицированы вирусом генотипа 1b и 1 пациент – генотипа 3a. Три пациента, у которых был достигнут НВО, были первичными. И еще один пациент, находившийся в этой группе, получал лечение повторно, у двух пациентов лечение Альфафероном и рибавирином было продолжением предшествующей терапии пегилированным интерфероном. УВО был достигнут у трех пациентов (все пациенты класса А по шкале Чайльд-Пью), все они были инфицированы вирусом генотипа 1b. УВО был достигнут у 1 из 13 первичных пациентов, которые получали лечение впервые, и у двух пациентов, которые получали Альфаферон после пегилированного интерферона.

Уровень АлАТ нормализовался в результате лечения у 10 из 20 пациентов, у которых биохимическая активность трансаминаз превышала норму до начала лечения, а в 9 случаях оставался повышенным в течение 6-месячного периода наблюдения.

Лечение было прекращено у четырех пациентов. В трех случаях это произошло из-за побочных эффектов, вызванных лекарственным средством, и у одного пациента это было связано с диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Пациент с ГЦК был направлен в трансплантационное отделение с целью решения вопроса трансплантации печени. Побочные явления, вследствие которых пациенту прекращалось дальнейшее лечение, включали: усиление депрессии, миастения и инфекция мочевыводящих путей, которые привели к декомпенсации функции печени у одного пациента класса В по шкале Чайльд-Пью. Остальные пациенты были квалифицированы по классу А в соответствии со шкалой Чайльд-Пью.

Другими наиболее часто фиксированными побочными явлениями были психические расстройства в виде нарушения сна, неустойчивости настроения, неврастении и депрессивного синдрома. У двух пациентов были диагностированы проявления инфекционного поражения: у одного – рецидивирующий *herpes labialis*, у другого – инфекция мочевыводящих путей.

Преимущественно побочные эффекты наблюдались у пациентов класса А по шкале Чайльд-Пью. Стабильная стенокардия была диагностирована у одного пациента класса В по шкале Чайльд-Пью, депрессивные расстройства были диагностированы еще у двух пациентов класса В по шкале Чайльд-Пью.

У 8 из 23 пациентов отмечалась лейкопения до начала лечения Альфафероном и рибавирином. Ни одному из пяти пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов <1500/мм³ не потребовалось снижение дозы Альфаферона более чем на 2 недели (табл. 1).

Не было существенного снижения уровня тромбоцитов < 90000 /мкл у 17 пациентов, которое бы требовало изменения дозы Альфаферона (табл. 2).

Обсуждение

Альфаферон является высококачественным альфа-интерфероном, содержащим 18 подтипов интерферона, полученных из лейкоцитов здоровых доноров [3]. Ранее были опубликованы несколько научно-исследовательских работ по применению Альфаферона в лечении больных с циррозом печени, связанным с ВГС [4–7].

Таблиця 2. Действие Альфаферона на уровень тромбоцитов, имевший место до лечения

№ пациента	Изначальный уровень тромбоцитов × 10 ³ /мл	Минимальный уровень тромбоцитов во время лечения × 10 ³ /мл	Уровень тромбоцитов на 48-й неделе лечения × 10 ³ /мл
1	54	54	82
2	27	27	51
3	62	38	57
4	57	49	59
5	74	74	101
6	53	-	-
7	44	44	55
8	46	32	30
9	53	53	280
10	68	50	50
11	65	64	82
12	51	42	51
13	20	17	18
14	29	24	34
15	86	38	51
16	65	48	69
17	19	17	56
18	53	139	280
19	132	154	219
20	208	142	169
21	100	75	94
22	126	102	151
23	161	85	158

*Тромбоциты – нормальный показатель 150–350 × 10³/мл

Пациенты с циррозом печени классифицируются как «трудно поддающиеся лечению». Aghemo и соавт. в своем исследовании подчеркивают, что терапия, основанная на применении пегилированного интерферона альфа-2b, показала значительно меньше положительных результатов (в частности, УВО) после окончания периода наблюдения у пациентов с циррозом печени, инфицированных генотипами 1, 3 и 4 ВГС, чем у пациентов без цирроза (генотипы 1 и 4 – 17% против 36%; генотип 3 – 33% против 79%). Рецидивы наблюдались чаще у пациентов с циррозом (генотипы 1 и 4 – 55% против 31%; генотип 3 – 61% против 12%) [8]. Данное исследование подтвердило эти выводы. Целевой показатель – УВО после 6-месячного периода наблюдения был достигнут у трех пациентов. Кроме того, к предикторам неэффективности лечения, относятся высокие базовые показатели вирусемии (>800 000 МЕ/мл), масса тела более 75 кг, возраст старше 40 лет во время инфицирования, сопутствующие ВИЧ / ВГС, а также неэффективное лечение в прошлом [9–11]. Эти факторы, за исключением ВИЧ-инфекции, часто наблюдались в исследуемой группе пациентов. Эффективность лечения также зависела от дозы рибавирина [1, 12]. Некоторые пациенты из исследуемой группы нуждались в снижении дозы рибавирина, что могло повлиять на результаты лечения.

Альфаферон хорошо переносился пациентами с гематологическими расстройствами, а также применялся для лечения пациентов с противопоказаниями к использованию других видов интерферона (тромбоцитопения <90 × 10³/мкл, нейтропения <1500/мм³). Во время лечения не наблюдалось значительного нарастания тромбоцитопении. Даже у пациентов с уровнями тромбоцитов <30 000/мкл не было выявлено никаких клинических симптомов тромбоцитопении, ни одному из них не было прекращено лечение по этой причине. Полученные результаты соответствуют данным других авторов и согласуются с нашими предыдущими исследованиями [5, 13–17].

Психические расстройства, наблюдавшиеся во время терапии, основанной на применении натурального лейкоцитарного интерферона альфа, были легкими, за исключением одного случая, и успешно поддавались терапии психотерапевтическими и фармакологическими методами. У больных с нейтропенией не было диагностировано инфекционных осложнений.

У пациента, у которого развилась ГЦК, во время лечения определялась вирусемия. Аналогичные наблюдения были сделаны Феррара и соавт. [18]. Стандартная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином рекомендуется только у пациентов, которые относятся к классу А по шкале Чайлд-Пью [1]. Альфаферон также может быть использован, как показывает наш собственный опыт, у пациентов класса В. Мы не наблюдали различий в частоте неблагоприятных событий или снижении толерантности к лечению между пациентами класса В и класса А по шкале Чайлд-Пью. Пациенты с циррозом печени, связанным с ВГС, являются потенциальными кандидатами на пересадку печени, и по этой причине противовирусное лечение должно применяться до проведения хирургического вмешательства [1]. У пациентов с циррозом печени, при невозможности проведения оптимальной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином по причине, например, цитопении, следует рассмотреть

вариант применения натурального лейкоцитарного интерферона альфа в комбинации с рибавирином.

Выводы

1. Хотя данные исследования весьма ограничены (23 пациента), лечение натуральным лейкоцитарным интерфероном альфа (Альфаферон) в комбинации с рибавирином у больных с циррозом печени, связанным с ВГС, представляется безопасным терапевтическим методом.
2. Альфаферон, применяемый у пациентов с тромбоцитопенией и нейтропенией, не обострял эти гематологические нарушения и показывал высокую безопасность.
3. Альфаферон хорошо переносился пациентами как класса А, так и класса В по шкале Чайлд-Пью.

Эта статья распространяется на условиях некоммерческой лицензии Creative Commons Attribution, которая позволяет ее некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии указания первоначального автора (-ов) и источника публикации.

Литература

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74.
2. Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2009;13:487–501.
3. Osterborg A. Patients treated with natural (leukocyte-derived) interferon-alpha do not develop IFN antibodies (letter). *Eur J Haematol*. 1991;47:234.
4. Lapinski TW, Dabrowska MM, Flisiak R. Leukocytarny interferon naturalny alfa (IFN-aN3) w leczeniu chorych przewlekłe zakazonych HCV. *Zakazenia*. 2008;1:63–7.
5. Cacopardo B, Nunnari G, Benanti F, et al. Leukocyte interferon alpha early retreatment for Child A HCV genotype 1b-infected cirrhotics intolerant to pegylated interferons. *Infection*. 2009;37:210–5.
6. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Salzillo M, et al. Leukocyte interferon-alpha and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C patients intolerant to pegylated-interferon. *Intern Emerg Med*. 2009;4:485–90.
7. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, et al. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol*. 2005;28:13–21.
8. Aghemo A, Rumi M.G, Monico S, et al. Genotype dependent pattern of peginterferon alfa-2b/ribavirin treatment failure in hepatitis C virus infected patients with cirrhosis: a single center study of 471 naive patients. *J Hepatol*. 2008;48:287.
9. Poynard T, Ratzin V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;43:730–9.
10. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 2004;40:993–9.
11. Righi E, Beltrame A, Bassetti M, et al. Therapeutic aspects and outcome of HIV/HCV coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin in an Italian cohort. *Infection*. 2008;36:358–61.
12. Morello J, Rodriguez-Novoa S, Jimenez-Nacher I, et al. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1174–80.
13. Cacopardo B, Benanti F, Brancati G, et al. Leukocyte interferon-alpha retreatment for chronic hepatitis C patients previously intolerant to other interferons. *J Viral Hepat*. 1998;5(5):333–9.
14. Colombutto P, Oliveri F, Leandro G, et al. Platelet and white blood cell counts during therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29:441–7.
15. Taccaceli F, Roseti S, Scuderi M, et al. Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:1748–52.
16. Dybowska D, Halota W. Zastosowanie interferonu naturalnego (Alfaferone) w praktyce klinicznej – doswiadczenia własne. *Przegl Epidemiol*. 2007;61:17–22.
17. Benci A, Caremani M, Tacconi D, et al. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon alpha treatment. *Int J Clin Pract*. 2003;57:16–9.
18. Ferrara F, Baldo V, Rosa Rizzotto E, et al. Interferon alpha 2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2007;46:223.

Манифестация целиакии у пожилых лиц*

MAJEWSKA A., NIEMCZYK S., STASZKOW M., MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA J.

/Институт военной медицины, Министерство национальной обороны, Варшава, Польша/

Целиакия (глютеновая энтеропатия) представляет собой хроническое заболевание, развивающееся в результате непереносимости глютена – белка злаковых культур. До недавнего времени считалось, что заболевание поражает преимущественно детей. Однако пропаганда грудного вскармливания и удаление глютена из детского питания способствовало снижению показателя заболеваемости в этой возрастной группе [1, 2]. Вследствие этого целиакия теперь диагностируется чаще у взрослых пациентов, преимущественно европейцев, позитивных по HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипам. Целиакия часто манифестирует наряду с аутоиммунными заболеваниями, включая сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена и ревматоидный артрит [3, 4]. Классическая целиакия наблюдается преимущественно у детей; однако атипичные формы с неярко выраженной симптоматикой, отсроченной манифестацией, индуцируемые зачастую сопутствующей триггерной патологией, чаще выявляются у взрослых пациентов [5].

Клинический случай

Женщина 75 лет поступила в отделение с жалобами на общий дискомфорт, головокружение, хроническую диарею в течение около 5 месяцев (усугубилась в последние 2 месяца), боль в надчревной области, вздутие, тошноту после приема пищи, непереносимость молочных продуктов, потерю массы тела около 10 кг в течение 6 месяцев при сохранном аппетите и без явных признаков кровотечения. По данным лабораторного обследования выявлена железодефицитная анемия (гемоглобин [Hb] – 8,4 г/дл, уровень железа – 7 мкг/дл). Анемия была обнаружена еще 7 лет назад. Тогда же проведена пункция костного мозга, показавшая картину угнетенной гемопоэтической ткани. Эндоскопическое обследование желудочно-кишечного тракта, проведенное за 2 года до госпитализации, выявило наличие пептической язвы двенадцатиперстной кишки (тест на целиакию не проводился, так как макроскопическая картина слизистой оболочки не позволила заподозрить эту патологию). При колоноскопии отклонений не выявлено.

При поступлении пациентка в относительно удовлетворительном состоянии. Кахексия (индекс массы тела <15 кг/м²), бледность кожи, при пальпации – чувствительность в надчревной области. По данным дополнительного лабораторного обследо-

вания выявлено: микроцитарная анемия, Hb – 8,6 г/дл, средний объем эритроцита – 77 фл, ферритин – 22 нг/мл, трансферрин – 278 мг/дл (норма: 200–360 мг/дл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 45 мм/ч, протромбиновый индекс – 60%, международное нормализующее отношение (МНО) – 1,69, общий белок – 6,9 г/дл, альбумин – 3,0 г/дл, калий – 3,3 ммоль/л, кальций – 2,17 ммоль/л, глюкоза – 94 мг/дл, общий холестерин – 145 мг/дл, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 81 мг/дл, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 51 мг/дл, γ -глутамилтранспептидаза – 10 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 38 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 38 Ед/л, тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,557 мкМЕ/мл, свободный тироксин – 13 пмоль/л, свободный трийодтиронин – 2,7 мкг/л (норма: 3,1–6,8). Результат теста на скрытую кровь в кале отрицательный. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило значительных отклонений. Оценка степени мальнутриции включала денситометрию с вычислением содержания жировой ткани – 17%, уровень лептина составил 6,7 нг/мл (норма: 0,5–50).

На гастроскопии: слизистая оболочка желудка не изменена, однако в области нисходящей части двенадцатиперстной кишки определяется значительная мозаичность сосудистого рисунка, вдавления складок слизистой оболочки, макроскопическая картина может соответствовать таковой при целиакии. В итоге были проведены серологические тесты, с помощью которых были выявлены антиэндомизимальные антитела (IgA EmA) в титре 5,0 Ед/мл (пограничный уровень) и антитела IgG EmA в титре 17,7 Ед/мл (норма <9,0 Ед/мл). Гистологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: атрофия ворсинок, небольшая гиперплазия крипт, интраэпителиальные лимфоциты, дегенерация поверхностного эпителия, воспалительная инфильтрация, состоящая преимущественно из мононуклеаров; картина глютеновой болезни, IIIС по модифицированной классификации Марша. При колоноскопии обнаружен единичный глубокий дивертикул сигмовидной кишки. При эндоскопии в области толстой кишки отклонений не обнаружено.

Пациентке назначена аглютеновая диета в комбинации со внутривенным введением препаратов железа и внутримышечным – витамина B₁₂, что заметно улучшило общее состояние пациентки. После 1 месяца аглютеновой диеты самочувствие ее

* Статья впервые опубликована в журнале Polish Archives of Internal Medicine: Majewska A., Niemczyk S., Staszko M., Matuszkiewicz-Rowinska J. Celiac disease manifest in the elderly // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2010. – Vol. 119, №4. – P. 269–271.

значительно улучшилось. Прекратились диарея и боль в животе. Последующие анализы показали повышение Hb до 10,6 г/дл. Протромбиновый индекс – 95%, МНО – 1,05.

Обсуждение

В представленном клиническом случае целиакия манифестировала у пациентки пожилого возраста. Целиакия может проявиться в любом возрасте, однако обычно она диагностируется еще в детском или молодом возрасте. У людей пожилого возраста заболевание чаще выявляется на пятом десятке лет. Женщины составляют около 70% всех взрослых больных [1, 2]. Клинические варианты целиакии разнообразны – от бессимптомных форм лишь с наличием антиэндомизальных антител и нормальными гистологическими результатами биопсии тощей кишки (латентная целиакия) до развернутых клинических форм. В последнем случае можно ожидать появление атипичных вариантов заболевания, при которых еще до развития атрофии ворсинок может появляться внекишечная симптоматика, включая анемию, судороги, стоматит, дерматит, периферическую нейропатию, мигрень, депрессию, боль в костях и суставах, остеопению, остеопороз, расстройства менструального цикла, бесплодие, импотенцию («немая целиакия»), но со временем все же развивается типичное поражение слизистой оболочки вплоть до явных клинически вариантов с развитием метеоризма, диареи, боли в животе, дискомфорта, потери массы тела и признаков дефицита (например, железодефицитной анемии). У таких пациентов может повышаться уровень трансаминаз крови без наличия патологии печени; аглютеновая диета нормализует активность ферментов крови [6–8].

Поздняя манифестация заболевания у представленной пациентки может означать, что у нее была латентная целиакия, которая не проявлялась на протяжении многих лет ни клинически, ни гистологически; однако, как правило, при этом выявляются позитивные серологические маркеры. Развитие клинических проявлений может индуцироваться стрессом, беременностью, кишечной инфекцией, абдоминальной операцией и повышенным потреблением глютена. Однако в данном случае не было выявлено ни одного из перечисленных факторов.

В течение нескольких лет пациентка проходила обследование по поводу рефрактерной железодефицитной анемии. Авторы предположили, что картина угнетения костного мозга по данным биопсии, проведенной несколько лет назад, была обусловлена атипичной формой целиакии. В то время серологическую диагностику целиакии не проводили. В связи с атипичной клинической картиной и учитывая возраст пациентки, при настоящем поступлении ее в клинику диагностический процесс пошел по пути исключения неопластического процесса желудочно-кишечного тракта. Однако признаки синдрома мальабсорбции и морфология слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки заставили расширить диагностический процесс и провести анализ на определение титра IgA EmA. Пограничный уровень антител, скорее всего, обусловлен мальнутрицией и тем, что она эмпирически избегала продуктов, богатых глютеном. Альтернативный метод диагностики – определение титра антител к тканевой трансглутаминазе. Оба теста характеризуются высокой

чувствительностью и специфичностью. В клинической практике определяют титр IgA, поэтому предварительно следует исключить дефицит общего IgA. В прошлом оценивали уровень антиглиадиновых антител, однако теперь тест не рекомендуется из-за его невысокой чувствительности и специфичности [9, 10].

Правильный своевременный диагноз целиакии крайне важен, так как он обуславливает необходимость пожизненной аглютеновой диеты. Учитывая возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов серологических тестов, согласно рекомендациям ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии) необходимо верифицировать диагноз гистологическим исследованием биопсии слизистой оболочки тощей кишки – «золотым стандартом» диагностики целиакии [11]. В представленном клиническом случае исследование биопсии из ретробульбарного сегмента двенадцатиперстной кишки подтвердило диагноз целиакии.

В данном случае хроническая мальабсорбция привела пациентку к выраженной мальнутриции. Лечение целиакии подразумевает исключение из рациона продуктов, содержащих глютен [12]. Аглютеновая диета улучшает качество жизни пациентов, предотвращает метаболические расстройства и снижает вероятность развития злокачественных новообразований. Продукты для аглютеновой диеты получают из злаковых, исходно не содержащих глютен (рис, кукуруза, просо, сорго, гречка, соевые бобы, чечевица, горох), и из пшеничного крахмала, в котором имеется <1 мг глютена на 100 г. У больных с целиакией в 24% случаев наблюдается лактозная непереносимость, поэтому в начале лечения также необходимо воздерживаться от употребления молочных продуктов, добавлять в рацион фолиевую кислоту и другие витамины, магний, а при железодефицитной анемии – внутривенно вводить препараты железа. Лечение, назначенное пациентке, улучшило ее состояние и качество жизни.

Выводы

В данной статье описывается случай целиакии у пожилой пациентки. Заболевание все чаще проявляется у взрослых пациентов и часто остается недиагностированным. В таких случаях часто отмечается атипичное и субклиническое течение заболевания. Признаки мальнутриции в первую очередь заставляют заподозрить новообразование, а рефрактерная железодефицитная анемия означает, что необходимо провести диагностику целиакии. Правильный диагноз крайне важен, так как отсутствие адекватного лечения целиакии приводит к мальнутриции и симптомам дефицита, что значительно снижает самочувствие и качество жизни пациентов. Соответствующая диета облегчает симптомы и обеспечивает положительный результат и хороший исход.

Список литературы находится в редакции и может быть предоставлен читателям по требованию