

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-002.-022.6-06:616.37-006.04]-08

Полуэктова В.Б.¹, Волчкова Е.В.¹, Давыденко П.И.², Филлипова Е.М.²

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТКИ С МУЦИНОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

При планировании противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов, имеющих хронические заболевания ЖКТ в анамнезе, следует учитывать ряд дополнительных факторов. В частности, на старте ПВТ возможна активизация скрыто протекавших до этого процессов малигнизации. В то же время тактика ведения подобных пациентов на фоне старта ПВТ при вирусном гепатите С (ВГС) практически не разработана. Мы наблюдали пациентку с ВГС и кистой поджелудочной железы (ПЖ). ПВТ спровоцировала развитие абдоминального болевого синдрома. Дополнительные обследования: КТ, эндоУЗИ, МРТ брюшной полости – выявили коллоидную аденокарциному хвоста ПЖ. Удаление опухоли, 6 курсов химиотерапии и отсутствие ее рецидива позволили вновь начать и успешно провести ПВТ ВГС. Выбранная тактика ведения больной и используемые препараты хорошо контролировали процесс реактивации опухоли ПЖ на фоне терапии и в течение 4 мес после ее отмены.

Ключевые слова: хронический гепатит С; противовирусная терапия; киста поджелудочной железы; аденокарцинома поджелудочной железы.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 16 (6): 4–10.

Poluektova V.B.¹, Volchkova E.V.¹, Davydenko P.I.², Fillipova E.M.²

TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN THE FEMALE PATIENT WITH MUCINOUS ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

²A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, Russian Federation, 115093

When planning the antiviral therapy (AVT) in patients with chronic gastrointestinal diseases in a history, a number of additional factors should be taken into account. In particular, at the start of the AVT it can be possible the activation of hidden malignancy occurring before. At the same time, the management of such patients at the background of the start of AVT in HCV cases has not practically developed. We have seen the female HCV patient with the cyst of the pancreas. Antiviral therapy has triggered the development of the abdominal pain syndrome. Additional tests: CT, endoultrasound, MRT of the abdomen revealed a colloidal adenocarcinoma of the tail of the pancreas. Removal of the tumour, 6 courses of chemotherapy and the absence of its relapses allowed to start and successfully carry out the AVT for HCV. The taken tactics of the patient and the used drugs well constrained the process of the reactivation of the tumour of the pancreas during therapy and for 4 months after the its accomplishment.

Key words: Chronic hepatitis C, antiviral therapy (AVT), pancreatic cyst (cyst of the pancreas), adenocarcinoma of the pancreas.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2014; 16 (6): 4–10.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в изучении и лечении вирусного гепатита С (ВГС), лечение пациентов с данной патологией сохраняет актуальность. Повсеместное распространение вируса, отсутствие специфической профилактики, рост заболеваемости, в большинстве случаев стертая картина в острый период и разнообразие клинических симптомов в хронической стадии, активное вовлечение в эпидемический процесс «возрастных» пациентов требуют более тщательного и планового обследова-

ования населения [1, 2]. Случайная находка аНСВ у пациента с острым или хроническим заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нередко может свидетельствовать о сочетанном поражении и «маскировать» основные симптомы ведущего патологического процесса. Хорошо разработанные схемы противовирусной терапии (ПВТ) ВГС позволяют достичь положительного стойкого ответа в процессе лечения, значительно снижают риск возникновения отдаленных последствий – развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3–6]. Всё чаще встречаются пациенты старшей возрастной группы, имеющие в анамнезе латентно протекающие хронические заболевания ЖКТ [7]. Полноценное и грамотное обследование пациента перед началом ПВТ

Для корреспонденции (Correspondence to): Полуэктова Виктория Борисовна, канд. мед. наук, доцент каф. Инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», e-mail: oktoiya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru

необходимо для прогнозирования достижения положительного результата лечения, предупреждения реактивации хронических заболеваний, а также для развития, осложнений, требующих отмены противовирусных препаратов.

Клиническое наблюдение. Пациентка И., 1966 года рождения. Из истории болезни известно, что в 1999 г. перенесла ушивание перфоративной язвы желудка, в 2000 г. развился острый деструктивный панкреатит, в 2002 г. проведена холецистэктомия, в 2009 г. гинекологическое диагностическое выскабливание. Социально адаптирована, не курит, алкоголь не употребляет. Весной 2010 г. при прохождении плановой диспансеризации впервые обнаружены антитела к вирусу гепатита С (aHCV). Для обследования пациентка обратилась в коммерческий лечебно-диагностический центр. Диагноз ВГС был подтвержден: генотип вируса 1в, вирусная нагрузка 10^5 МЕ ВГС коп/мл (РНК ВГС коп/мл), биохимическая активность низкая, фиброз F1. Тогда же ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выявило кисту поджелудочной железы (ПЖ). По поводу хронического гепатита С (ХГС) в августе 2010 г. начата терапия: peginterferon alfa-2a 180 мкг и рибавирин 800 мг в сутки. После четырех инъекций отмечалось незначительное снижение уровня лейкоцитов и эритроцитов, РНК вируса в крови не обнаруживалась. На фоне проводимой терапии появились постоянные интенсивные боли в эпигастальной области, не связанные с приемом пищи. ПВТ была отменена. В октябре 2010 г. госпитализирована в ГКБ № 13 г. Москвы в хирургическое отделение с диагнозом острого отека панкреатита. Проведена операция цистоеюностамоза по Ру в связи с наличием муцинозной цистаденомы головки ПЖ. В послеоперационном периоде самочувствие удовлетворительное. С марта 2011 г. вновь стали беспокоить тянущие боли в верхних отделах живота, опоясывающего характера, госпитализирована повторно в тот же стационар. Обследование показало наличие макрокистозной муцинозной аденомы хвоста ПЖ. Для дальнейшего обследования и лечения 26.05.11 больная была переведена в ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского. При поступлении: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, опорно-двигательная система без патологии, масса тела 57 кг, рост 158 см, ИМТ 27 кг. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, нервной систем отклонений от нормы не обнаружено. Пальпация живота безболезненна, печень и селезенка не увеличены. По результатам ЭГДС имели место очаговый гастрит, недостаточность кардии, вены пищевода не расширены. КТ- и МРТ-исследование органов брюшной полости представлены на снимках (рис. 1).

Заключение КТ- и МРТ-исследований органов брюшной полости - муцинозная аденома (аденокарцинома) хвоста и тела ПЖ, IPMN (внутрипротоковая опухоль) смешанного типа (боковой тип с централизацией). Панкреатическая гипертензия. Очаговое

образование S_{VII} печени (mts?). Инвазия селезеночной вены? Узловая аденома левого надпочечника. Экстравазальная компрессия левой почечной вены и нижней полой вены. Киста левой почки. Выполнена МР-панкреатохолангиография, диагноз аденокарциномы и IPMN подтвержден. Цветное доплеровское сканирование магистральных сосудов брюшной полости подтвердило наличие умеренно васкуляризированной опухоли дистальных отделов ПЖ и бессосудистого образования правой доли печени на фоне диффузных изменений паренхимы печени, наличие регионарной лимфаденопатии.

08.06.11 проведена операция: корпорокаудальная резекция ПЖ, спленэктомия. Во время оперативного вмешательства произведена ревизия внутренних органов – печени, желудка, тонкой кишки – без патологии, метастатических узлов нет. Макроскопически: тело и хвост ПЖ были представлены кистозной опухолью. Ткань с выраженными явлениями фиброза. На разрезе ткань на всем протяжении замещена многочисленными кистами с желеобразным желтоватым содержимым. Внутренняя поверхность кист гладкая (рис. 2).

При микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином, установлено: ткань ПЖ с явлениями фиброза, хронической воспалительной инфильтрации. Отмечается пролиферация эпителия мелких протоков. Эпителий крупного протока муцинозный, призматический, с выраженной атипией, инвазивным ростом. Стенка кишки с воспалительными изменениями. Опухоль ПЖ представлена кистозно-расширенными железистоподобными структурами, выстланными кубическим и призматическим муцинпродуцирующим эпителием с признаками анаплазии, инвазивным ростом (рис. 3, а).

Строма фиброзная, с участками хронической воспалительной инфильтрации, кальцинатами, полями слизи. Фокально определяются тубулярные и протокоподобные структуры аденокарциномы, окруженные стромой с десмопластической реакцией (рис. 3, б).

В ткани селезенки и лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Заключение: коллоидная аденокарцинома хвоста ПЖ.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 13-е сутки пациентка выписывана из стационара под диспансерное наблюдение онколога, хирурга, эндокринолога и инфекциониста. Диагноз при выписке: «муцинозная аденокарцинома ПЖ T3N0M0» (По МКБ-К86). Узловая аденома левого надпочечника. Киста левой почки. Хронический вирусный гепатит С. Состояние после цистоеюностомии».

За время обследования и лечения в институте наблюдалась инфекционистом - гепатологом. Вирусная нагрузка сохранялась на низком уровне. Приверженность пациентки к возобновлению ПВТ была высокой, вопрос о ее возобновлении решено было отложить до окончания иммуносупрессивной терапии.

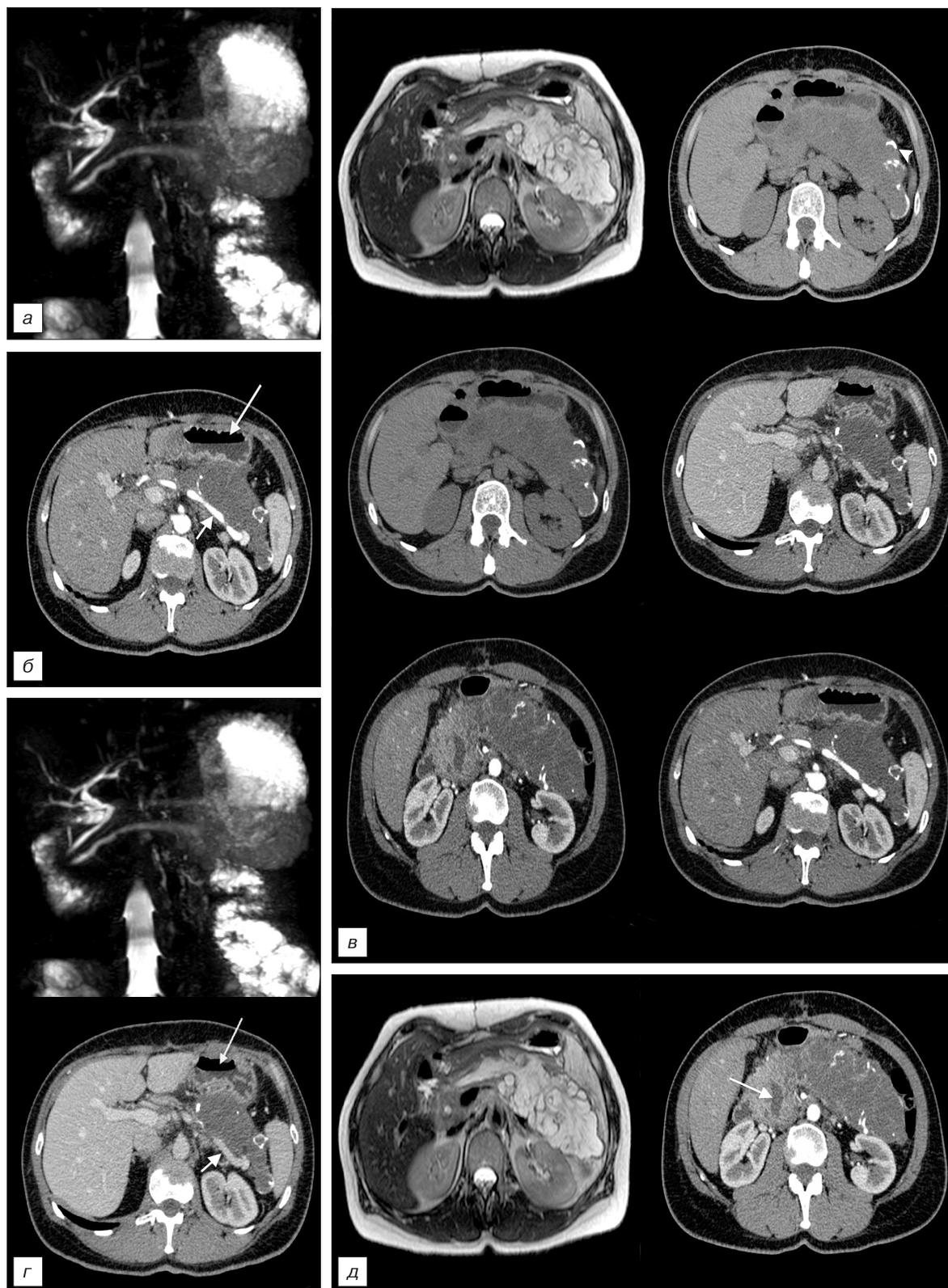


Рис. 1. КТ- и МРТ-исследования органов брюшной полости.

Описание снимков:

а – нативная фаза: ПЖ увеличена, в хвосте и частично в теле железы определяется многокамерное кистозное образование, с достаточно четкими бугристыми контурами, имеющее множество перегородок с массивными кальцинатами (головка стрелки); *б, в* – артериальная фаза, перегородки на-капливают контрастный препарат. По задневерхнему контуру образования проходят селезеночная артерия (нижняя стрелка). ГПП в головке расширен до 10 мм (верхняя стрелка), паренхима хвоста поджелудочной железы достоверно не определяется; *г* – венозная фаза, по задневерхнему контуру образования проходит селезеночная вена (нижняя стрелка). Спереди от образования – антральный отдел желудка, компримирован (верхняя стрелка); *д* – МРТ T2e. МРХПГ: в структуре тела и хвоста определяются множественные тесно расположенные неправильной округлой формы жидкостные образования (гиперинтенсивный MR-сигнал в T2), паренхима железы в данной области не визуализируется. Определяется явная связь вышеописанных образований с главным панкреатическим протоком. В области перешейка проток расширен.



Рис. 2. Макроскопический препарат: тело и хвост ПЖ - кистозная опухоль.

При выписке анализы крови общий, биохимический, СЕА, СА19-9 соответствовали параметрам нормы. Регистрировалась только повышенная альфа-амилаза панкреатическая 193 ед/л (норма до 53 ед/л).

В течение 6 мес (до января 2012 г.) получила 6 курсов химиотерапии гемзаром, которую переносила удовлетворительно. Плановые КТ брюшной полости свидетельствовали об отсутствии дальнейшего развития опухолевого процесса.

В сентябре 2012 г. пациентка обратилась на кафедру инфекционных болезней Первого МГМУ им.И.М. Сеченова, где было проведено необходимое дообследование для оценки степени активности ХВГС. Объективно: состояние удовлетворительное, масса тела 70 кг. ИМТ 27. Живот мягкий

безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, селезенка удалена. Уровень вирусной нагрузки составил 64 474 копии/мл РНК ВГС, генотип 1в. В общем анализе крови, мочи, гормональном профиле щитовидной железы отклонений от нормы не выявлено. В биохимических исследованиях АЛТ 48,4 Ед/л (норма < 34 Ед/л), АСТ 49,5 Ед/л (норма < 31 Ед/л), железо 33,2 мкмоль/л (норма 10,7–32,2 мкмоль/л), глюкоза 6,36 ммоль/л (норма 4,1–5,9 ммоль/л), остальные показатели в пределах нормы. Впервые выявлено увеличение содержания альфа-фетопротеина (аФр) до 13,54 нг/мл (норма < 7 пг/моль) и обнаружены аутоиммунные антитела к гладкой мускулатуре (АИМА) 1:160 (норма < 1:10). Онкомаркеры СЕА, СА19-9 соответствовали параметрам нормы. Поставлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, сопутствующий диагноз – нарушение толерантности к глюкозе (по заключению эндокринолога), состояние после удаления муцинозной аденокарциномы ПЖ Т3N0M0, узловая аденома левого надпочечника, киста левой почки. Анамнез больной: ранее имеющееся онкологическое заболевание, наличие АИМА, рост активности аФр заставляли думать о возможности развития рецидивирования онкопроцесса. Приверженность к терапии у пациентки сохранялась высокая. В связи с чем 03.10.12 была начата терапия peginterferon alfa-2b в дозе 100 мкг еженедельно и рибавирином 1000 мкг в сутки. Терапию переносила удовлетворительно, дала ранний вирусологический ответ (РВО) и быстрый вирусологический ответ. После двух инъекций отметили рост уровня железа в крови до 48,56 мкмоль/л (норма 6,50–26,00 мкмоль/л) и ферритина 1406,94 нг/мл (норма 15,00–150,00 нг/мл).

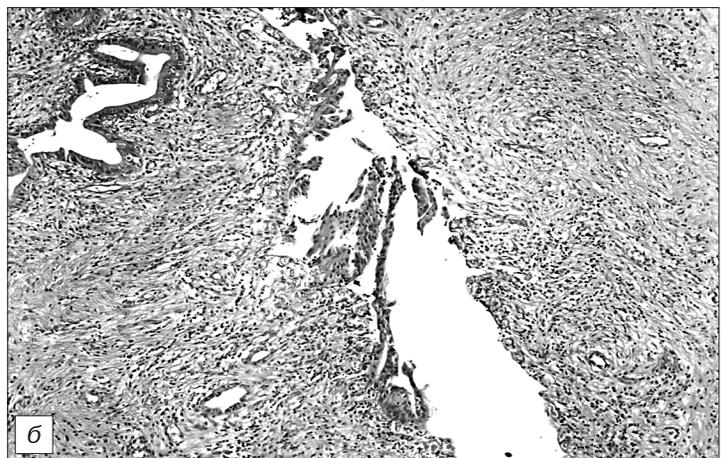
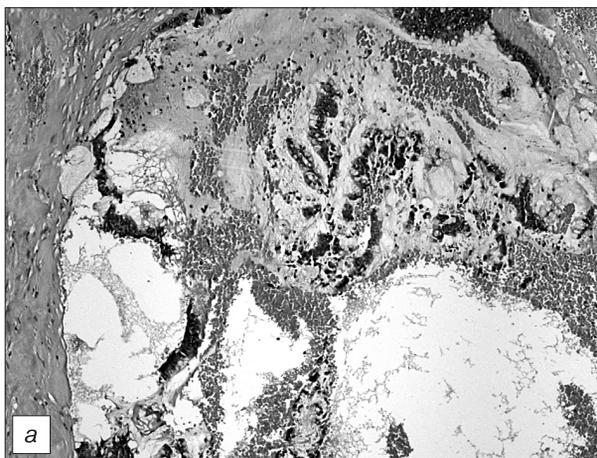


Рис. 3. Микроскопические препараты.

а – коллоидная аденокарцинома поджелудочной железы. Опухолевые клетки, окруженные полями слизи; *б* – участок инвазивной аденокарциномы, формирующей тубулярные и протокоподобные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10.

Ткань ПЖ с явлениями фиброза, хронической воспалительной инфильтрации. Проплиферация эпителия мелких протоков. Эпителий крупного протока муцинозный, призматический с выраженной атипией, инвазивным ростом.

Опухоль ПЖ представлена кистозно расширенными железистоподобными структурами, выстланными кубическим и призматическим муцинпродуцирующим эпителием с признаками анаплазии, инвазивным ростом (3, *а*); строматическая фиброзная, с участками хронической воспалительной инфильтрации, кальцинатами, полями слизи. Фокально тубулярные и протокоподобные структуры аденокарциномы, окруженные стромой с десмопластической реакцией (3, *б*).

Динамика показателей обмена железа, ферритина, НЖСС, процент насыщения трансферрина железом, аФр, АИМА

Показатель (норма)	Старт	2 нед	4 нед	8 нед	12 нед
Железо крови (10,7–32,2 мкмоль/л)	33,2	48,56	44,98	41,6	40,5
Ферритин (15–150 нг/мл)	Норма	1406,94	607,23	489,62	489,62
НЖСС (20–62)	"	1,7	7,2	Норма	Норма
Процент насыщения трансферрина железом мкмоль/л (10–40%)	"	Норма	70,51	62,31	"
аФр (< 7 нг/мл)	13,54			9,71	
АИМА (< 1:10)	1:160	Норма		Норма	

При этом НЖСС (насыщенная железосвязывающая способность) 1,7 мкмоль/л (норма 20–62 мкмоль/л), а ОЖСС, процент насыщения железом и трансферрин не выходили за пределы нормальных значений.

После четырех инъекций основные биохимические показатели, в том числе уровень глюкозы, нормализовались, железо и ферритин в крови снизились и составили 44,98 мкмоль/л и 607,23 нг/мл соответственно, а НЖСС увеличилась до 7,2 мкмоль/л. В общем анализе крови уровень эритроцитов составил $3,77 \cdot 10^6/\text{мм}^3$, отмечался абсолютный лимфоцитоз (лимфоциты 62%, моноциты 10%) при общем значении лейкоцитов $6,0 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, уровень АМА был ниже диагностических значений.

После восьми инъекций основные биохимические показатели соответствовали норме, железо в крови и ферритин продолжали снижаться (до 41,6 мкмоль/л и 489,62 нг/мл), нормализовался также и НЖСС на фоне роста процента насыщения трансферрина железом – 70,51 мкмоль/л (норма 10–40%). В общем анализе крови отрицательной динамики не наблюдалось, аФр составил 9,71 нг/мл. Результаты представлены в табл. 1.

При последующем наблюдении сохранялась стойкая тенденция к снижению уровня железа, процента насыщения трансферрина железом и ферритина, нормализовались показатели аФр.

За время терапии 1 раз в 6 мес (по правилам послеоперационного протокола) повторяли МСКТ органов брюшной полости – рецидива онкологического процесса выявлено не было.

На фоне проводимой терапии в марте 2013 г. (24-я неделя) развился двусторонний абсцесс больших желез преддверия влагалища. В связи с чем 10.04.13 проведена операция: энуклеация кист больших желез преддверия влагалища с обеих сторон. Послеоперационный период протекал без осложнений. ПВТ не отменялась и продолжалась 48 нед.

По окончании терапии проводилось динамическое наблюдение: лабораторные показатели полностью нормализовались через месяц после окончания терапии, ПЦР была отрицательна.

Однако спустя 4 мес по окончании ПВТ по результатам МСКТ органов брюшной полости была диагностирована коллоидная аденокарцинома головки ПЖ. Проведена полная резекция ПЖ с

дальнейшим подбором заместительной терапии. В настоящее время проводится химиотерапия гемза-ром. Самочувствие пациентки удовлетворительное, вирус HCV в крови через 12 мес после отмены ПВТ не выявляется. Динамическое наблюдение продолжается.

Обсуждение

Достоверно установлено, что заболеваемость раком ПЖ может быть связана с табакокурением, частыми пищевыми погрешностями, сахарным диабетом, воздействием химических агентов (например, асбеста), генетической предрасположенностью, что приводит к изменениям на молекулярном уровне. Описаны мутации, при которых возрастает частота злокачественных новообразований ПЖ (например, 600185, 13q12.3, ген BRCA2,R; 601916, 3p21.1, ген/Ш>, 35; ген K-ras, особенно в его кодоне 12; повышенная экспрессия гена p53, характерна при опухолях протоков). В данном случае прямой взаимосвязи с предрасполагающими факторами онкологических заболеваний мы не обнаружили. Однако имели место нарушение толерантности к глюкозе, наличие в анамнезе язвенной болезни желудка в молодом возрасте и пищевые погрешности.

У данной пациентки была выявлена коллоидная слизеобразующая аденокарцинома, злокачественная кистозная опухоль ПЖ. Интересен тот факт, что стромальная поддерживающая эпителий ткань муцинозной кистозной опухоли по микроскопическому строению очень напоминает стромальную ткань яичника. Согласно одной из наиболее распространенных гипотез, муцинозная кистозная опухоль развивается из эктопированной ткани левого яичника, расположенного в непосредственной близости от закладки дистальных отделов ПЖ в период раннего внутриутробного развития [8–11]. В отношении нашей пациентки предположение «эктопирования» из ткани яичника оправдано. Как в первом случае (возникновение), так и во втором (активизация) онкологическому процессу ПЖ предшествовали гинекологические «воспалительные заболевания» неуточненной этиологии. У 90% пациентов опухоли ПЖ метастазируют в лимфатические узлы, легкие и печень. Это подтверждает пра-

тельность выбранной нами тактики лечения ХВГС у данной больной.

Синдром перегрузки железом чаще встречается при ХГС, чем при других хронических заболеваниях печени, за исключением генетического гемохроматоза [12]. Установлено, что изменения в метаболизме железа на ранних стадиях HCV-инфекции характеризуют компенсаторно-приспособительную реакцию организма человека, а на поздних стадиях – иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов и, вероятно, клеток ПЖ. Причина избыточного накопления железа в организме при HCV-инфекции окончательно не установлена. Избыток железа стимулирует свободнорадикальное перекисное окисление липидов, что приводит к активизации воспалительно-деструктивного повреждения как печени, так и ПЖ и способствует прогрессированию патологического процесса и формированию цирроза соответствующих органов. Современная противовирусная терапия ХГС более эффективна при сдвиге метаболизма железа в сторону перегрузки и при положительном исходе показатели обмена железа нормализуются [12]. Это подтверждает наше наблюдение. Описаны два типа нарушения в метаболизме железа у больных ХГС: синдром перегрузки железом – сочетанное повышение содержания сывороточного железа и ферритина и гиперферритинемия при нормальных значениях железа в сыворотке крови [12]. У нашей пациентки имел место первый тип нарушения обмена железа [2, 12]. По данным ранее проведенных исследований была отмечена достоверно прямая связь между увеличением концентрации железа в сыворотке крови и индекса фиброза. На основании чего сделано предположение о возможном использовании показателей обмена железа в качестве дополнительного критерия клинико-биохимической активности ХГС.

Использование в практике онкологов интерфероновых препаратов – вопрос широко дискутируемый. Единого подхода не разработано. Но у нашей пациентки мы имели достаточно стойкий стабильный положительный эффект от проводимой ПВТ и в первую очередь, вероятно, он был обусловлен введением peginterferon alfa-2b. На фоне проводимой терапии мы не наблюдали активизации онкопроцесса, тогда как спустя 4 мес по окончании лечения зарегистрирован рецидив. Прогноз при аденокарциномах ПЖ в целом неблагоприятный. Полная резекция поджелудочной железы позволяет достигать 5-летней выживаемости в 20% случаев.

Заключение

По результатам нашего наблюдения мы можем сделать следующие выводы: наличие в анамнезе хронических заболеваний ЖКТ и в первую очередь объемных процессов паренхиматозных органов требует более тщательного обследования пациента

перед «стартом» ПВТ, так как они нередко являются единственными «немыми» маркерами онкологических процессов.

Тактика ведения пациентов с ВГС и онкологическими заболеваниями, нуждающихся в ПВТ, требует дальнейшего изучения, так как вынужденная ранняя отмена противовирусных препаратов способствует развитию резистентных форм вируса и в последующем может потребоваться смена препаратов или удлинение времени терапии.

Динамика сывороточных показателей уровня ферритина, железа может служить информативным тестом, позволяющим контролировать эффективность ПВТ у больных ХГС.

Наблюдавшаяся положительная динамика в течении заболевания у пациентки с ВГС и новообразованием в ПЖ позволяет предположить, что проведение ПВТ, и в первую очередь использование peginterferon alfa-2b способствовало торможению blastogenesis в ПЖ.

Использование интерфероновых препаратов при лечении пациентов, имеющих ХВГС и онкологические заболевания, может улучшать их прогноз, что определяет необходимость разработки обоснованных схем ведения, показаний и противопоказаний для данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int. J. Cancer*. 2010; 127(4): 989–96.
2. Sarrazin C., Hezode C., Zeuzem S., Pawlotsky J.-M. Стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С. *Клиническая гепатология*. 2012; 8(2): 20–31.
3. Сюткин В.Е. Противовирусная терапия хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра, послезавтра. *Инфекционные болезни*. 2013; 11(1): 61–70.
4. Kiser J.J., Burton J.R.Jr., Everson G.T. Drug-drug interaction during antiviral therapy for chronic hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 10(10): 596–606.
5. Flisiak R., Jaroszewicz J., Parfieniuk-Kowerda A. Emerging treatments for hepatitis C. *Expert. Opin. Emerg. Drugs*. 2013; 18(4): 461–75.
6. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. Genotype 1 HCV treatment guidelines. *Hepatology*. 2011; 54: 1433–44.
7. Хайрулин Т.Р., Гармаш И.В., Малая И.П., Виллевалде С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и распространенность HCV-инфекции у больных общесоматического стационара. *Клиническая гепатология*. 2012; 8(2): 9–13.
8. Гришанков С. А., Кубышкин В. А., Кармазановский Г.Г. Кистозные опухоли поджелудочной железы. *Хирургия*. 2006; 11.
9. Sarr M.G., Murr M., Smyrk T.C. et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance: current state of the art and unanswered questions. *J. Gastrointest. Surg*. 2003; 7: 417–28.
10. Thompson L.D., Becker R.C., Przygodzki R.M. et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1999; 23: 1–16.
11. Zamboni G., Scarpa A., Bogina G. et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and re-

relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 410–22.

12. Козлов К.В. Патогенетическая характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С: Дис. .. канд. мед. наук; 2009.

REFERENCES

- Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int. J. Cancer.* 2010; 127(4): 989–96.
- Sarrazin C., Hezode C., Zeuzem S., Pawlotsky J.-M. Strategies for antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Klinicheskaya gepatologiya.* 2012; 8(2): 20–31.
- Syutkin V. E. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: yesterday, today, tomorrow, day after tomorrow to Infektsionnye bolezni. 2013; 11 (1): 61–70. (in Russian)
- Kiser J.J., Burton J.R.Jr., Everson G.T. Drug-drug interaction during antiviral therapy for chronic hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(10): 596–606.
- Flisiak R., Jaroszewicz J., Parfieniuk-Kowarda A. Emerging treatments for hepatitis C. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* 2013; 18(4): 461–75.
- Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. Genotype 1 HCV treatment guidelines. *Hepatology.* 2011; 54: 1433–44.
- Khyrulin T.R., Garmash I.V., Malaya I.P., Vill'evalde S.V. Clinico-epidemiological characteristic and the prevalence of HCV infection in patients with general hospital. *Klinicheskaya gepatologiya.* 2012.8 (2), 9–13. (in Russian)
- Grishankov S. A., Kubyshkin V. A., Karmazanovskij G.G. Cystic tumors of the pancreas. *Khirurgiya.* 2006; 11. (in Russian)
- Sarr M.G., Murr M., Smyrk T.C. et al. Primary cystic neoplasms

of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance: current state of the art and unanswered questions. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7: 417–28.

- Thompson L.D., Becker R.C., Przygodzki R.M. et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1–16.
- Zamboni G., Scarpa A., Bogina G. et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 410–22.
- Kozlov K.V. *Pathogenetic Characteristic of Iron Metabolism in Patients with Chronic Hepatitis C*: Dis. 2009. (in Russian)

Сведения об авторах:

Полужтова Виктория Борисовна (Poluektova Viktorija Borisovna) – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», e-mail: viktoria211@mail.ru, infection_mma@mail.ru; **Волчкова Елена Васильевна (Voltchkova Elena Vasil'evna)** – д.м.н., профессор, зав.кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; **Давыденко Павел Игоревич (Davydenoko Pavel Igorevich)** м.н.с. отделения рентгенодиагностики и магнитно-резонансных методов исследования, ФГБУ Минздрав России «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»; **Филиппова Екатерина Михайловна (Filippova Ekaterina Mihaylovna)** – врач патологоанатом ФГБУ Минздрав России «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.281.032.23:616.921.5].036.8

Жирнов О.П.¹, Бокова Н.О.², Исаева Е.И.¹, Воробьева И.В.¹, Конакова Т.Е.¹, Малышев Н.А.²

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ АЭРОЗОЛЬНОЙ ФОРМЫ АПРОТИНИНА ПРИ ГРИППЕ

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», Минздрава России, 125367, Москва, ул. Гамалеи, 16;

²ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1», 125367, Москва, Волоколамское ш., 63

Изучали лечебное действие аэрозоля апротинина при его ингаляционном введении с помощью ручного ингалятора дозированного типа. Исследование проведено в период зимне-весенней вспышки гриппа, вызванной пандемическим вирусом H1N1pdm09. Апротинин (природный антипротеазный полипептид из легких коров) относится к группе противовирусных химиопрепаратов, ингибирующих этап протеолитической активации вируса клеточными респираторными протеазами. Больные вдыхали 2 аэрозольные дозы апротинина (160 калликреинингибирующих единиц (КИЕ)) каждые 2 ч в течение 5 дней. В группе сравнения пациенты получали ингавирин™ (синтетический пептидоамин – противовирусный препарат с неустановленной вирусной мишенью действия): 90 мг 1 раз в день per os в течение 5 дней. На 2-й день от начала лечения определяли количество вируса в назофарингеальных смывах пациентов. Установлено 10-кратное снижение уровня вирусной нагрузки в смывах пациентов, получавших апротинин, по сравнению с пациентами из группы ингавирина. Отмечено сокращение на 1–2 дня продолжительности симптомов заболевания (насморк, боль в горле, слабость, головная боль, лихорадка, боль в грудной клетке) в группе апротинина по сравнению с пациентами в группе ингавирина. Побочных реакций и субъективных жалоб на дискомфорт от ингаляций аэрозоля апротинина не выявлено. Ручной ингалятор с активным веществом апротинина можно рекомендовать для лечения гриппа, вызванного широким спектром вирусов, в том числе вирусов сезонного гриппа, пандемического вируса H1N1 и вируса птичьего гриппа H7N9.

Ключевые слова: апротинин; ингавирин; аэрозольная форма; дозируемый ингалятор; грипп H1N1pdm09.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 19 (6): 10–15.