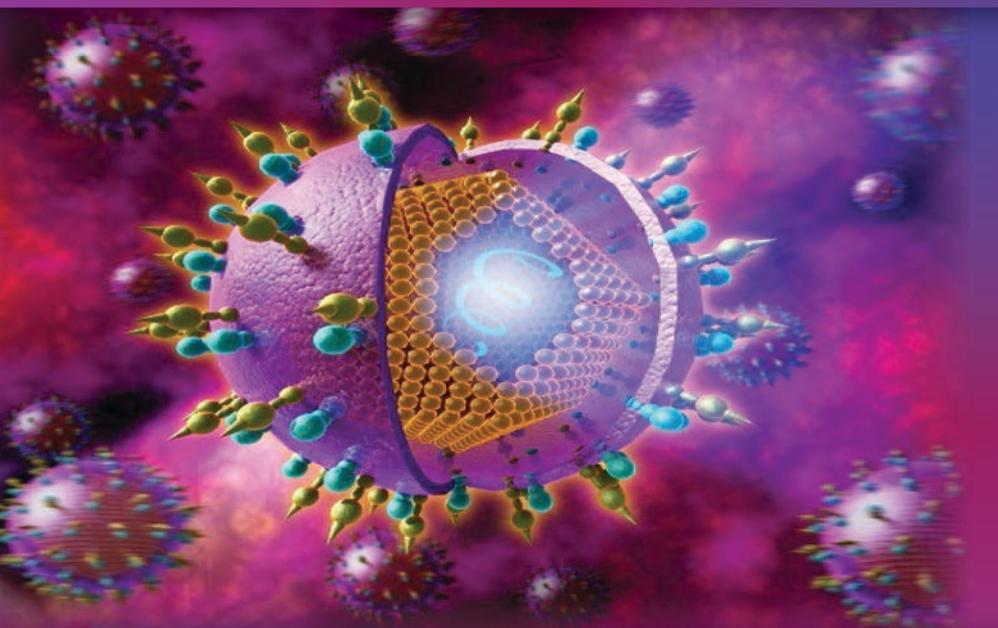


А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев,  
В. А. Кащенко, В. В. Шаройко

# ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

*Руководство для врачей*  
Под редакцией А. Г. Рахмановой



Санкт-Петербург  
СпецЛит

**А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев, В. А. Кашенко,  
В. В. Шаройко**

# **ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

*Руководство для врачей*

Под редакцией А. Г. Рахмановой

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2016

УДК 616.3-616.9

X88

Авторский коллектив:

А. Г. Рахманова — доктор медицинских наук, профессор; *А. А. Яковлев* — доктор медицинских наук, профессор; *В. А. Кащенко* — доктор медицинских наук; *В. В. Шаройко* — доктор биологических наук, доктор медицины Каролинского института (Стокгольм)

Рецензенты:

*В. Е. Жолобов* — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

**Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени** : руководство для врачей / под ред. А. Г. Рахмановой. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. — 380 с. : ил. — ISBN 978-5-299-00750-3

В руководстве представлены результаты многолетнего труда авторов по проблемам вирусных гепатитов, преимущественно прогрессирующих хронических и тяжелых форм с учетом оригинальных исследований выдающихся представителей ленинградской-петербургской школы эпидемиологов-инфекционистов, хирургов, патоморфологов и биохимиков. С новых позиций освещены важнейшие направления лабораторной диагностики и мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита разной степени активности, а также в цирротической стадии заболевания и гепатоцеллюлярной карциномы.

Приведены оригинальные методы прогноза, лечения и профилактики осложнений портальной гипертензии у больных с цирротической стадией заболевания путем совершенствования хирургической тактики и комплексного применения современных эндоскопических и эндоваскулярных технологий. Обсуждаются подходы фармакотерапии вирусных гепатитов с ВИЧ-коинфекцией. В книге содержатся переработанные и дополненные сведения из руководства для врачей «Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени» 2006 г. под редакцией А. Г. Рахмановой.

Издание предназначено для широкого круга специалистов: врачей общей практики, терапевтов, инфекционистов, гастроэнтерологов, врачей-лаборантов, хирургов, реаниматологов.

УДК 616.3-616.9

ISBN 978-5-299-00750-3

© Рахманова А. Г., 2016

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2016

**A. G. Rakhmanova, A. A. Yakovlev, V. A. Kashchenko,  
V. V. Sharoyko**

**CHRONIC VIRAL  
HEPATITIS C  
AND LIVER CIRRHOSIS**

*Guidelines for physicians*

Ed. A. G. Rakhmanova

St. Petersburg  
SpecLit  
2016

Authors:

A. G. Rakhmanova — doctor of medical sciences, professor; *A. A. Yakovlev* — doctor of medical sciences, professor; *V. A. Kashchenko* — doctor of medical sciences; *V. V. Sharoyko* — doctor of biological sciences, doctor of medicine at Karolinska Institute (Stockholm)

Reviewers:

*V. Ye. Zholobov* — doctor of medical sciences, professor of the department of infectious diseases, the First Saint Petersburg State Pediatric Medical University named after academician I. P. Pavlov

**Chronic viral hepatitis C and liver cirrhosis : guide for physicians** / ed. A. G. Rakhmanova. — St. Petersburg : SpecLit, 2016. — 380 p. — ISBN 978-5-299-00750-3

The results of the authors and coauthors long term investigation are presented in this book devoted to viral hepatitis of predominantly progressive chronic and severe forms at cirrhotic stage of the disease and hepatocellular carcinoma with original investigations of outstanding specialists of Leningrad-Saint Petersburg such as epidemiologists, infectious disease specialists, surgeons, pathologists and biochemists. The direction of lab diagnostic and monitoring antiviral therapy of chronic forms at different degrees of activity including cirrhotic stage of the disease is introduced from in new position.

The book contents the original methods of prevention and treatment of variceal bleeding using endovascular and other special surgical technologies. In this book we discuss the chronic viral hepatitis C treatment with HIV-confection. This book contains revised information from the monograph «Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis» (2006) ed. A. G. Rahmanova.

This book is addressed to a broad audience of specialists such as family doctors, gastroenterologists, infectionists, surgeons, resuscitators and biochemists.

*Посвящается светлой памяти  
врача-инфекциониста профессора  
Елены Николаевны Виноградовой*

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Условные сокращения</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	11
<b>Введение</b> .....	14
<b>Глава 1. Молекулярная биология вируса гепатита С</b> .....	17
1.1. Строение вируса гепатита С .....	17
1.2. Организация генома вируса гепатита С .....	19
1.3. Белки гепатоцита, структурные и неструктурные белки вируса гепатита С, участвующие в его жизненном цикле .....	20
1.4. МикроРНК и вирус гепатита С .....	27
<i>Литература</i> .....	28
<b>Глава 2. Сведения об эпидемиологии вируса гепатита С и его профилактике</b> .....	33
2.1. Общие положения .....	33
2.2. Лабораторная диагностика вирусного гепатита С .....	38
2.3. Организация диспансерного наблюдения за больными гепатитом С и лицами с наличием антител к HCV .....	40
2.4. Профилактика .....	45
<i>Литература</i> .....	47
<b>Глава 3. Классификация хронических вирусных гепатитов, их формы течения</b> .....	49
3.1. Варианты и формы течения хронических вирусных гепатитов и цирроза печени .....	49
3.2. Внепеченочные проявления и нейропсихические расстройства при хронических вирусных гепатитах .....	63
3.3. Морфологическая оценка активности некровоспалительных процессов при вирусных гепатитах .....	69
3.4. Оккультные гепатиты В и С, их взаимосвязь и необходимость противо- вирусной терапии для предотвращения развития цирроз-рака печени .....	74
<i>Литература</i> .....	91
<b>Глава 4. Молекулярные маркеры в ранней диагностике гепатоцеллю- лярной карциномы и перспективы их использования</b> .....	98
4.1. Молекулярные маркеры в ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы .....	98
4.2. Гепатоцеллюлярная карцинома у больных хроническим вирусным гепатитом .....	106
4.3. Роль генотипов в развитии первичного рака печени .....	107
<i>Литература</i> .....	112
<b>Глава 5. Хирургические аспекты лечения осложнений хрониче- ских вирусных гепатитов и цирроза печени</b> .....	117
5.1. Патологические изменения при портальной гипертензии .....	117
5.2. Некоторые диагностические аспекты при циррозе печени и портальной гипертензии .....	121

5.3. Кровотечения портального генеза . . . . .	146
5.4. Отдаленные результаты применения эндоскопических методов гемостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза . . . . .	204
<i>Литература</i> . . . . .	215
<b>Глава 6. Терапия хронических вирусных гепатитов и печеночной комы</b> . . . . .	222
6.1. Печеночная кома при вирусных гепатитах . . . . .	222
6.2. Биохимия острой недостаточности печени (печеночной комы) . . . . .	243
6.3. Роль гипераммониемии в развитии печеночной недостаточности . . . . .	245
6.4. Основные направления терапии . . . . .	259
6.5. Специальные методы лечения острой печеночной недостаточности (печеночной комы) . . . . .	268
6.6. Восстановительное лечение больных с печеночной недостаточностью . . . . .	279
<i>Литература</i> . . . . .	283
<b>Глава 7. Препараты прямого противовирусного действия для лечения хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции</b> . . . . .	285
7.1. Общая характеристика препаратов прямого противовирусного действия . . . . .	285
7.2. Опыт применения симепревира в терапии вирусного гепатита С. Перспективы его использования в сочетании с софосбувиром и другими препаратами . . . . .	288
7.3. Векейра Пак — комбинированный противовирусный препарат . . . . .	293
7.4. Нарлапревир — новый отечественный ингибитор протеазы вируса гепатита С . . . . .	304
7.5. Препараты даклатосвир и асунапревир, их комбинации в различных схемах . . . . .	305
7.6. Софосбувир — нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы в сочетаниях при лечении хронического гепатита С . . . . .	323
7.7. Комбинация софосбувира с даклатасвиром, возможность лечения хронического гепатита С с генотипом 3а . . . . .	328
7.8. Другие препараты прямого противовирусного действия . . . . .	328
<i>Литература</i> . . . . .	329
<b>Приложения</b> . . . . .	337
<i>Приложение 1. Первый опыт работы хирургической службы Центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга</i> . . . . .	338
<i>Приложение 2. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению гепатита С 2015 г.</i> . . . . .	341

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДГ	— алкогольдегидрогеназа
АлДГ	— альдегиддегидрогеназа
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АльдГ	— ацетальдегиддегидрогеназа
антиНВС	— суммарные антитела против ядерного антигена гепатита В
АПР	— антиген плоскоклеточного рака
АРТ	— антиретровирусная терапия
АСТ	— аспаргатаминотрансфераза
АСВ	— асунапревир
АФП	— $\alpha$ -фетопротеин
АФУ	— $\alpha$ -фукозидаза
БВО	— быстрый вирусологический ответ
БДУ	— без дополнительных уточнений
БЕК	— беклабувир
БТШ	— белки теплового шока
ВИ	— взвешенные изображения
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВРВ	— варикозно расширенные вены
ГГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
ГОМК	— натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты
ГЦК	— гепатоцеллюлярная карцинома
ДКВ(ДАС)	— даклатасвир
ДКП	— дез- $\gamma$ -карбоксипротромбин
ДНК НВВ	— дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ДСА	— дигитальная субтракция
ИЛ-28В	— интерлейкин 28В
ИМТ	— индекс массы тела
ИС	— интенсивность сигнала
ИНФ- $\alpha$	— интерферон альфа
ИНФ- $\beta$	— интерферон бета
ИФА	— иммуноферментный анализ
КИЗ	— кабинет инфекционных заболеваний
ЛЕД (LED)	— ледипасвир
МВО	— медленный вирусологический ответ
МЕ	— международные единицы
МКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
ММ	— молекулярная масса
МНО	— международное нормализованное отношение
МРА	— магнитно-резонансная ангиография
МРХПГ	— магнитно-резонансная холангиопанкреатикография
МСКТ	— многослойная спиральная КТ
НВО	— непосредственный вирусологический ответ

НКДР	— новообразование кожи доброкачественное
НУК	— нуклеотидаза
НЯ	— нежелательное явление
ОГС	— острый герпетический стоматит
ОИЗ	— отделение инфекционных заболеваний
ОИЗИ	— отделение инфекционных заболеваний и иммунопрофилактики
ОкГВ	— оккультный гепатит В
ОМВ	— омбитаcвир
ОПН	— острая печеночная недостаточность
ОШ	— отношение шансов
ПАР	— паритапревир
ПВТ	— противовирусная терапия
ПГ	— портальная гипертензия
ПД	— правая доля
Пег-ИФН	— пегилированный интерферон
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПППД	— препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РВО	— ранний вирусологический ответ
РИБ	— рибавирин
РНК HCV	— рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
СИМ (SM)	— симепревир
СОФ (SOF)	— софосбувир
СРМС	— самораскрывающиеся металлические стенты
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
сссДНК HBV	— ковалентно-закрытая кольцевая ДНК вируса гепатита В
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
УВО	— устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХАГ	— хронический активный гепатит
ХГС	— хронический гепатит С
ХД	— хвостатая доля
ХЛГ	— хронический лобулярный гепатит
ХПГ	— хронический персистирующий гепатит
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭР	— эндоплазматический ретикулум
ЗТС	— ламивудин
AASLD	— Американская ассоциация по изучению печени
АВС	— абакавир
АРАSL	— Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени
АТV/c	— атазанавир/комбицистат
АТV/r	— атазанавир/ритонавир
CD4	— Т-хелперы, маркеры, несущие антиген CD4
СОBI	— комбицистат
core protein	— сердцевинный белок вируса гепатита С
DAS	— дасабувир

DRV/c	— дарунавир/комбицистат
DRV/r	— дарунавир/ритонавир
DTG	— долутогравир
EASL	— Европейская ассоциация по изучению печени
EFV	— эфавиренз
ETR	— этравирин
EVG	— элвитегравир
EVG/c	— элвитегравир/комбицистат
FPV/r	— фосампренавир/ритонавир
FTC	— эмтрицитабин
HAV	— вирус гепатита А
HBeAg	— антиген е-вируса гепатита В
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	— вирус гепатита В
HCV	— вирус гепатита С
HDV	— вирус гепатита D
HEV	— вирус гепатита E
HFV	— вирус гепатита F
HGV	— вирус гепатита G
HIV	— вирус иммунодефицита человека
INSTI	— ингибитор переноса цепи интегразой
LPV/r	— лопинавир/ритонавир
MVC	— маравирук
NVP	— невирапин
ORF	— открытая рамка считывания (open reading frame)
PAR/r	— паритапревир, усиленный ритонавиром
RAL	— ралтегравир
RPV	— рилпивирин
RTV	— ритонавир
SQV/r	— саквинавир/ритонавир
TDF	— тенофовир дизопроксил фумарат
TIPS	— внутрипеченочное портосистемное шунтирование
TPV/r	— типранавир/ритонавир
UTR	— нетранслируемый регион (untranslated region)
ZDV	— зидовудин

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Предыдущее издание руководства для врачей «Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени» под редакцией А. Г. Рахмановой, вышедшее в 2006 г. в издательстве «СпецЛит», было существенно переработано и изменено в соответствии с современными данными по проблеме вирусного гепатита С. Это стало возможным с развитием учения о вирусных гепатитах, новых направлений диагностики, лечения препаратами противовирусного действия для профилактики прогрессирующих заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В предлагаемом нами издании использованы данные крупнейшей многопрофильной клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина (главный врач профессор А. А. Яковлев).

Открытие в 2000-х гг. профессором Е. Н. Виноградовой специализированной городской инфекционной больницы для больных с хроническими вирусными гепатитами и объединение ее с кафедрой хирургии СПбМАПО (ныне Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова) под руководством лауреата Государственной премии, профессора А. Е. Борисова, позволило совместными усилиями инфекционистов и хирургов успешно решать вопросы диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов и цирроза печени.

В 2002 г. Е. Н. Виноградова при поддержке Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга объединила городскую гепатологическую клинику с центром СПИД, создав новое направление в инфекционной службе. По инициативе руководителя Центра СПИД академика Н. А. Белякова клинике присвоено имя ее основателя — Е. Н. Виноградовой.

Памяти профессора Елены Николаевны Виноградовой посвящается наш труд, в который введен ряд новых положений, имеющих принципиальное значение для развития гепатологической службы.

В работе были учтены сведения кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник города, включая отделения хронических вирусных инфекций для больных с вирусными гепатитами и ВИЧ-коинфекцией. Дана молекулярно-биологическая характеристика вируса гепатита С, детальное изучение которого позволило создать серию принципиально новых препаратов прямого противовирус-

ного действия. Описаны современные данные по эпидемиологии вирусного гепатита С и его генотипов, сведения о распространении заболевания по результатам 50-го конгресса Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2015 г.).

В руководстве приведены варианты и формы течения хронических вирусных гепатитов и цирроза печени, а также новые результаты исследований по внепеченочным проявлениям и нейропсихическим расстройствам при хронических вирусных гепатитах, которые позволяют решать вопросы диагностики и лечения пациентов с продвинутыми стадиями гепатита, и в особенности во взаимосвязи с оккультными гепатитами В и С, роль которых в развитии цирроза-рака печени является научно обоснованной. С учетом этих данных возникает необходимость разработки новых методов диагностики и лечения *«ускользающих»* от клиницистов и патоморфологов вирусных гепатитов.

Приводится обзор молекулярных маркеров развития гепатоцеллюлярной карциномы, и предлагается на примере пациентов из Республики Саха (Якутия) новый метод диагностики путем определения активностей алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. Приведены данные по активности вирусной репликации при циррозе и раке печени до и после хирургических вмешательств. Это позволяет решать вопросы использования препаратов прямого противовирусного действия для их комплексной терапии в целях предупреждения рецидивов.

Подробно описаны хирургические методы лечения хронических вирусных гепатитов, цирроза печени, кровотечений портального генеза, диагностики и профилактики рецидивов. Указывается необходимость разработки программы эрадикации вен пищевода, обеспечивающей поддержание портальной перфузии печени в условиях цирротических изменений для реализации возможностей этиотропной терапии основного патологического процесса.

Обсуждаются новые подходы к терапии печеночной комы современными препаратами и необходимость совершенствования уже имеющихся методов использования препаратов противовирусного действия. Это позволяет решать вопросы перспективности разработки усовершенствованных подходов к комплексной этиотропной терапии неотложных состояний.

Изданные в 2013—2014 гг. методические рекомендации по диагностике и лечению вирусных гепатитов В и С, утвержденные МЗ РФ, являются основой для их использования в наших условиях

для работы городской комиссии по противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами в Санкт-Петербурге.

Усовершенствование методических рекомендаций МЗ РФ по диагностике и лечению вирусных гепатитов с учетом использования новых препаратов прямого противовирусного действия и уточнением роли интерферонов позволит решать актуальные вопросы профилактики цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, снижая смертность населения.

Особое внимание в руководстве уделено описанию различных белков вируса гепатита С с его трансмембранными рецепторами эндоцитоза, а также микроРНК гепатоцитов — мишеней для фармакологического действия при противовирусной терапии.

Дано детальное описание применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД или *direct acting antiviral agents* — ДААА) первого и второго поколения, их комплексное использование преимущественно при генотипе 1 — для лечения пациентов без назначения интерферонов с высоким эффектом противовирусного действия при вирусном гепатите С как моноинфекции, так и при ВИЧ-коинфекции. Выделен в числе ПППД препарат даклатасвир, который в комбинации с софосбувиром пригоден для лечения всех генотипов вируса гепатита С, и в особенности генотипа 3а.

Уделено внимание отечественному препарату нарлапревиру, который в условиях дефицита лекарственных средств может широко использоваться для терапии вирусного гепатита С.

Мы надеемся, что книга вызовет большой интерес у читателей, все замечания будут восприняты с большой благодарностью для дальнейшего усовершенствования руководства и развития новых направлений.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусные гепатиты, в том числе в цирротической стадии и стадии цирроза-рака печени, представляют серьезную проблему здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и сведениям, представленным на 50-м Международном конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени в г. Вене (EASL, 2015), на сегодняшний день в мире насчитывается около 500 млн инфицированных вирусными гепатитами. Ежегодно более 1,4 млн чел. умирают от различных форм вирусного гепатита, включая цирроз и цирроз-рак печени.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн носителей хронического вирусного гепатита С. Ежегодно от 3 до 4 млн чел. инфицируются вирусом гепатита С и 500 тыс. чел. умирает от болезней печени, связанных с вирусом гепатита С. Хронический гепатит С нередко заканчивается циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Еще более широко распространено носительство вируса гепатита В (HBV) — около 350 млн чел. Ежегодно в мире около 50 млн чел. заболевают гепатитом В, а умирают от него около 650 тыс. чел. в год.

В нашей стране около 4 млн носителей вируса гепатита С (Чуланов [и др.], 2015) и около 3 млн носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В (Ивашкин [и др.], 2014). Неманифестные формы (хроническое носительство), а также тяжелые и фульминантные формы в период обострений и цирротической стадии хронических форм заболевания представляют большую проблему для здорового населения (Шувалова, Рахманова, 1986; Покровский [и др.], 1998—2008; Михайлов [и др.], 2008; Онищенко [и др.], 1997—2009; Юшук [и др.], 2008—2012; Никитин, 2008—2014; Лобзин, Жданов [и др.], 2004—2012; Буеверов, 2008; Яковлев, Виноградова, 2002—2008; Ивашкин, Маевская [и др.], 2011).

В последние годы спектр вирусов, вызывающих гепатит, увеличился благодаря открытию вирусов F, G и TTV, а в ближайшее время возможны открытия и других вирусов гепатита (Deko [et al.], 1994; Kim [et al.], 1995; Simmonds [et al.], 1995).

Сегодня большую обеспокоенность вызывают вирусные микст-гепатиты, вызываемые двумя или тремя гепатотропными вирусами, регистрирующиеся нередко у лиц с насыщенным парентеральным анамнезом, в частности у инъекционных наркоманов, а также

у лиц, злоупотребляющих алкоголем, который оказывает повреждающее воздействие на печень и провоцирует более опасное сексуальное поведение (Михайлов, 1990, 1992, 2009; Шахгильдян, 1994—2004; Рахманова [и др.], 1997, 2014; Яковлев, Виноградова, 1997—2002; Лобзин, Жданов, 1998—2004; Sherlock, 1995, 2000; Борисов [и др.], 1994—2010).

Накопившиеся новые данные в связи с внедрением молекулярно-биологических методов диагностики позволили выделить множество генотипов и субтипов HCV, мутантных штаммов HBV и других гетерогенных вирусов, что затруднило подтверждение вирусной этиологии гепатита с использованием серологических методов исследования (Михайлов [и др.], 2009; Михайлов, Шахгильдян, Онищенко, 2003; Мукомолов [и др.], 2002; Виноградова [и др.], 2006; Brunetto [et al.], 2014; Carman [et al.], 1989; Okamoto [et al.], 2001; Zanetti [et al.], 2014).

Большой вклад в решение проблем терапии вирусных гепатитов внесли ежегодные конференции «Белые ночи гепатологии», проходящие в Санкт-Петербурге под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), организаторами которой являются профессора К. В. Жданов и В. А. Исаков.

Вместе с тем в настоящее время приобрел право диагноз хронического гепатита неустановленной вирусной этиологии, а цирроз печени стал рассматриваться как цирротическая стадия болезни (Международная классификация хронических гепатитов, г. Лос-Анджелес, 1994).

Задолго опередив эту классификацию, ленинградская-петербургская школа инфекционистов, эпидемиологов и патоморфологов еще с конца 1970-х гг. ввела регистрацию в городе хронических вирусных гепатитов неустановленной этиологии и хронического вирусного гепатита в цирротической стадии заболевания. Ежегодно в инфекционной больнице им. С. П. Боткина получало и получает медицинскую помощь 2500 больных и более 500 больных с цирротической стадией заболевания, которая обуславливает высокую летальность от хронических гепатитов и их осложнений: портальной гипертензии, кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка. Впервые в официальной статистике в Санкт-Петербурге регистрируется хронический вирусный гепатит в цирротической стадии: дается летальность от хронического гепатита — цирроза печени. К лечению таких больных активно привлекаются хирурги. Это послужило основанием для открытия в инфекционной больнице хирургического отделения (Рахманова А. Г., Борисов А. Е.,

Кашенко С. А.) с внедрением хирургических методов лечения портальной гипертензии, варикозно-расширенных вен пищевода и др.

При решении проблемы лечения осложнений цирротической стадии заболевания широко внедрялись хирургические методы лечения с применением современных эндоваскулярных технологий, основы которых были заложены в трудах А. Е. Борисова [и др.] (1994; 2008), В. А. Кашенко (2001; 2009) и других гепатохирургов. Все эти наработки были претворены в жизнь Е. Н. Виноградовой, главным врачом первого в стране инфекционно-гепатологического стационара с кафедрой гепатохирургии СПбМАПО (заведующий кафедрой профессор А. Е. Борисов). В последующие годы, будучи главным врачом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом Санкт-Петербурга, она внедрила их в практическую работу этого учреждения.

Проблема хронических вирусных инфекций, в том числе вирусных гепатитов, была повторно осмыслена на фоне возникновения в 1981 г. эпидемии HIV-инфекции. Открытие вируса иммунодефицита человека в 1983 г. явилось импульсом для дальнейшего развития вирусологии, молекулярной биологии, иммунологии, методов специфической диагностики, разработки и производства противовирусных препаратов, что и заложило фундамент специфической противовирусной терапии вирусных гепатитов, включая цирротическую стадию заболевания.

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

### 1.1. Строение вируса гепатита С

В середине 1970-х гг. было отмечено, что некоторые партии донорской крови инфицированы неопознанным агентом, вызывающим посттрансфузионный, так называемый «вирусный гепатит ни-А, ни-В» (Feinstone [et al.], 1975). В 1977 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила «гепатит ни-А, ни-В» в разрабатываемую тогда номенклатуру вирусных гепатитов. Только в 1989 г. была впервые расшифрована нуклеотидная последовательность вируса «гепатита ни-А, ни-В» и было установлено, что возбудителем является РНК-содержащий вирус, имеющий оболочку. Этому вирусу присвоили название «вирус гепатита С» (HCV). HCV — мелкий РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* (рис. 1.1).

Вирусный нуклеокапсид имеет форму икосаэдра (Ray [et al.], 2009). Вирусные частицы HCV содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам HCV. Вирусы, выделенные из комплексов с липопротеинами и антиHCV антителами, имеют диаметр 50—70 нм. При электронно-микроскопическом исследовании на поверхности вириона найдены отчетливо выраженные выступы высотой 6—8 нм — «гликопротеиновые шипы».

Вирионы HCV имеют широкий диапазон плотностей, а наиболее контагиозная фракция имеет плотность в диапазоне 1,15—1,17 г/мл (Kaito [et al.], 2006). Во внутренней оболочке HCV диаметром 30—35 нм имеется нуклеокапсид (*core*), в котором инкапсулирована одноцепочечная молекула вирусной РНК (+ цепь) длиной 9600 нуклеотидов (см. рис. 1.1). Репликация РНК HCV происходит в цитоплазме гепатоцитов, т. е. геном HCV не внедряется в ядро клетки (Балаян, 1999; Михайлов, 2009).

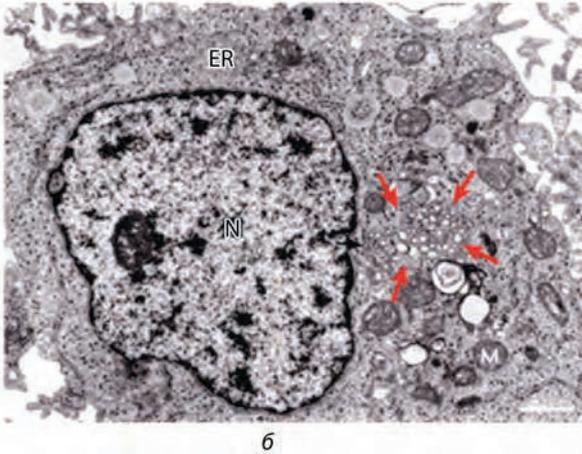
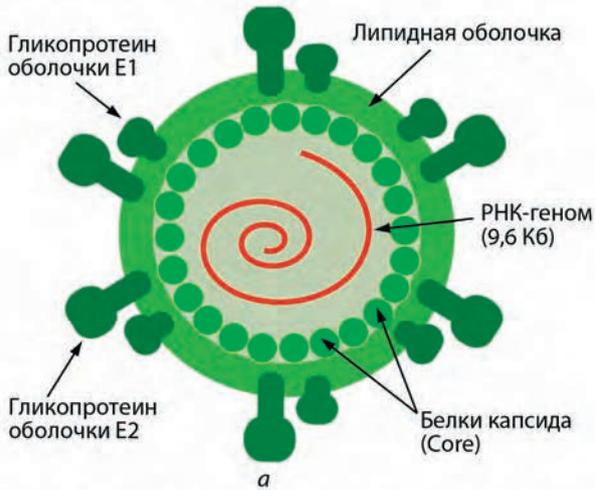


Рис. 1.1. Вирус гепатита С:

*a* — схема строения вириона вируса гепатита С. Белок капсида (core) HCV взаимодействует с вирусной геномной РНК, образуя нуклеокапсид. Два мембраносвязанных гликопротеина E1 и E2 частично погружены в липидную оболочку (Shimoike [et al.], 1999; Wakita [et al.], 2005); *б* — локализация вируса гепатита С в цитоплазме гепатоцита (обозначен красными стрелками); электронная микрофотография; ER — эндоплазматический ретикулум; М — митохондрия; N — ядро (Gosert [et al.], 2003)

## 1.2. Организация генома вируса гепатита С

Организация генома HCV схематически показана на рис. 1.2. Вирусная РНК-генома имеет открытую рамку считывания (ORF) с 5'- и 3'-нетранслируемыми регионами (UTR). Сама структура РНК играет важную роль в репликации большого количества молекул РНК-вируса. 5'- и 3'-нетранслируемые участки генома высококонсервативны и содержат элементы трансляции вирусного полипептида

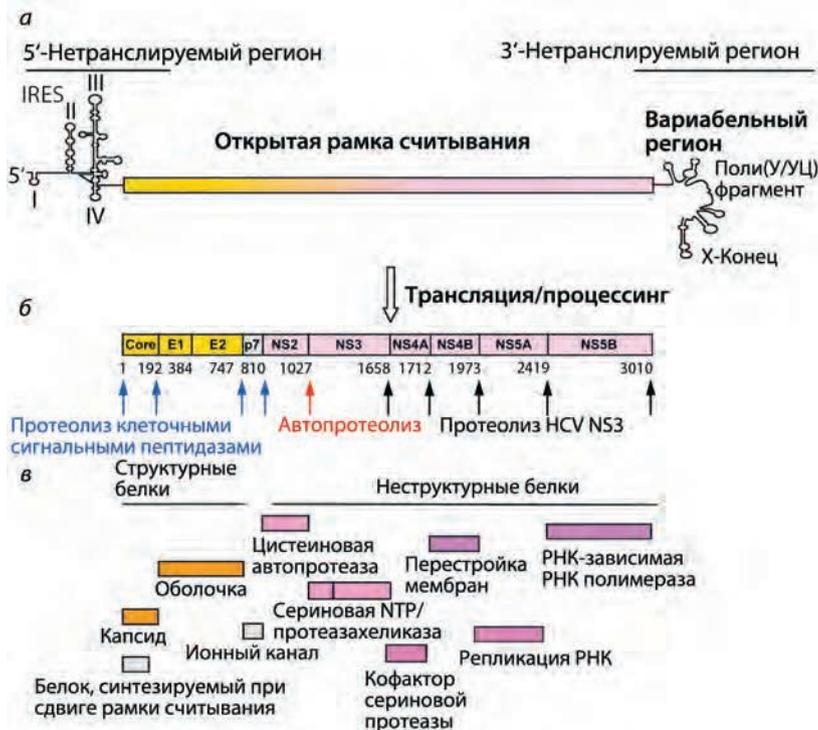


Рис. 1.2. Организация генома вируса гепатита С:

*а* — одноцепочечная РНК генома кодирует ORF, на 5'- и 3'-концах которой находятся нетранслируемые регионы, имеющие сигналы для активации синтеза вирусных белков и РНК, а также координации этих процессов. Трансляция начинается с вхождения во внутренний участок рибосомы (IRES) 5'-нетранслируемого региона; У — уридин; Ц — цитидин; *б* — полипептид, полученный в результате трансляции, подвергается посттрансляционной модификации (процессингу) при действии клеточных и вирусных протеаз. Цифры под полипептидом обозначают сайты протеолиза; *в* — функции структурных и неструктурных белков вируса (Rehermann, 2009)

и репликации вирусной РНК. 5'-UTR (+) состоит из 341 нуклеотида и содержит нуклеотидный фрагмент, необходимый для входа во внутренний участок рибосомы (IRES). IRES складывается из четырех петель: I, II, III и IV. IRES требуется для *cap*-независимой трансляции вирусной РНК на рибосомах клетки хозяина. Домен IIId IRES является ключевым фрагментом, который связывается с участком субъединицы 40S рибосомы и направляет рибосому к иницирующему кодону (АУЦ) в позиции 342, после чего начинается синтез полипептида (Lukavsky [et al.], 2000). Домены III—IV IRES также являются активаторами протеинкиназы R (PKR) (Shimoike [et al.], 2009). Тем не менее эта активация не мешает *cap*-независимой трансляции вирусных белков HCV. PKR также известна как протеинкиназа, которая активируется интерфероном и двухцепочечной РНК, также ее называют фактором-2  $\alpha$ -2 инициации трансляции эукариот (EIF2AK2) (Feng [et al.], 1992). Известно, что белок ядра HCV взаимодействует с 5'-UTR + цепи RNA (Fan [et al.], 1999). 3'-UTR (+) состоит из 200 нуклеотидов и участвует в репликации РНК. Три разные домена UTR участвуют в этом процессе: поли(У/УЦ)-фрагмент длиной 80 нуклеотидов, вариабельный регион, практически инвариантный X-фрагмент из 98 нуклеотидов, образованный петлями (3'SLI, 3'SLII и 3'SLIII) (Song [et al.], 2006).

Наличие в 3'-UTR-регионе РНК HCV различных изолятов высококонсервативного участка определяет интерес к этому фрагменту как потенциальной мишени для фармакологического воздействия (Thelu [et al.], 2004).

### **1.3. Белки гепатоцита, структурные и неструктурные белки вируса гепатита С, участвующие в его жизненном цикле**

HCV кодирует единственный полипептид (NH<sub>2</sub>-C-E1-E2-P7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH), состоящий из 3010 аминокислот (см. рис. 1.2). Структурные белки (ядро, E1 и E2) и белок p7 высвобождаются из полипептида после протеолиза, который происходит при действии сигнальных пептидаз эндоплазматической сети гепатоцитов. Неструктурные белки (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) получают при воздействии на полипептид вирусными протеазами NS2-3 и NS3-4A. В конечном итоге протеолитический процессинг исходного полипептида при участии протеаз вируса и гепатоцита дает 10 зрелых вирусных белков. На все эти белки в организме больного вырабатываются антитела (антиHCV), которые и определяются иммунохимическими методами.

## Нуклеокапсидный белок

Белок *core* является основным белком, который в комплексе с РНК формирует вирусный нуклеокапсид. Он участвует в сборке вириона, связываясь с неструктурными белками. Его С-терминальный фрагмент необходим для правильной укладки полипептидной цепи (Kunkel [et al.], 2004). На своей поверхности нуклеокапсидный белок несет различные высококонсервативные В-клеточные эпитопы, существование которых крайне необходимо и важно для выявления антиНСV в лабораторной диагностике инфекции иммунологическими методами.

Нуклеокапсидный белок генерируется из полипептида, кодируемого РНК НCV при действии протеазы эндоплазматического ретикулума (Targett-Adams [et al.], 2008). Показано, что нуклеокапсидный белок может подвергаться самосборке НCV-подобных частиц (НСVLPs) на мембранах эндоплазматического ретикулума (Ait-Goughoulte [et al.], 2006). Участок аминокислот нуклеокапсидного белка со 112-й по 152-ю имеет важное значение для его ассоциации не только с эндоплазматическим ретикуломом, но и с внешней мембраной митохондрий (Suzuki [et al.], 2005). Установлена способность нуклеокапсидного белка проходить через эндоплазматический ретикулум в митохондрии и участвовать в регуляции  $Ca^{2+}$ -зависимых путей передачи сигнала и апоптоза (Williamson [et al.], 2009). Также нуклеокапсидный белок взаимодействует с митохондриальным белком прохихитином (молекулярный шаперон митохондриальных белков). Это приводит к нарушению взаимодействия цитохром с-оксидазы с прохихитином. В результате чего увеличивается уровень оксидативного стресса в НCV-инфицированных гепатоцитах (Tsutsumi [et al.], 2009).

Нуклеокапсидный белок взаимодействует с иммунной системой, блокируя продукцию интерферона и инактивируя ферменты, которые в обычных условиях метят РНК вируса для его дальнейшего уничтожения. Нуклеокапсидный белок экстрацеллюлярно взаимодействует с иммунной системой, ингибируя активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Кроме того, нуклеокапсидный белок участвует в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), стеатоза печени, канцерогенезе. Идентифицировано три формы нуклеокапсидного белка. Полноразмерная (p21) с молекулярной массой 21 кДа и укороченная (p19) были обнаружены в мембране эндоплазматического ретикулума. Нуклеокапсидный белок может оказывать влияние на онкогены, задействованные в развитии ГЦК

у пациентов с хроническим HCV путем супрессии отдельных генов гепатоцитов. Установлено, что p19 и p21 влияют на транскрипционную активность опухолевого репрессора p53. В результате подавляется апоптоз инфицированных вирусом гепатоцитов (Shiu [et al.], 2013).

Нуклеокапсидный белок контролирует взаимодействие структурных белков HCV с мембранами липидных капель (Miyanagi [et al.], 2007). Липидные капли являются внутриклеточными органеллами, участвующими в хранении липидов, и принимают участие во внутриклеточном транспорте везикул (Roingeard [et al.], 2008). Кроме того, HCV использует липидные капли для своей репликации. Получены экспериментальные данные о том, что нуклеокапсидный белок играет ключевую роль в патогенезе стеатоза печени путем активации синтеза *de novo* высших жирных кислот и взаимодействия с аполипопротеином АII, компонента липидных капель. Нуклеокапсидный белок связывается с липидными каплями благодаря домену 2 (D2), что является одним из этапов продукции вируса и вносит вклад в развитие стеатоза через накопление триглицеридов в печени (Roingeard [et al.], 2008). Клинические исследования показали, что вирус-индуцированный стеатоз является наиболее тяжелым в случае инфицирования HCV с генотипом 3 по сравнению с другими генотипами (Hourigoux [et al.], 2007). Следует отметить, что нуклеокапсидный белок, полученный от HCV с генотипом 3a, активировал синтез высших жирных кислот в большей степени, чем нуклеокапсидный белок, полученный от HCV с генотипом 1b. Тем не менее никаких генетических или функциональных различий не отмечалось между генотипом 3a и 1b. Таким образом, это свидетельствует о возможной роли и других вирусных белков в развитии стеатоза (Piodi [et al.], 2008). Последние исследования показали, что нуклеокапсидный белок HCV увеличивает содержание холестерина в клетках гепатомы через сигнальный путь с участием транскрипционного фактора SREBP2 (sterol regulatory element-binding protein) и миРНК-185-5p (Li [et al.], 2015).

### **Белки оболочки E1 и E2**

E1 и E2 — гликопротеины оболочки вируса, необходимые для структурной сборки вируса, его прикрепления к гепатоциту. Содержит гипервариабельный участок (H/H1); вариабельность этого участка играет важную роль в способности вируса уклоняться от воздействия иммунной системы человека. Несмотря на высокую вариабельность E2, остатки цистеина высококонсервативны во

всех генотипах вируса и играют важную структурную и функциональную роль. Белки E1 и E2 подвергаются посттрансляционной модификации путем N-гликозилирования в эндоплазматическом ретикулуме. Понимание механизмов, посредством которых HCV инфицирует клетки и вызывает реинфекцию после трансплантации печени, является чрезвычайно важным.

Структурные исследования корового эктодомена гликопротеина E2 и N-концевого домена гликопротеина E1 методом электронной микроскопии и малоуглового рентгеновского рассеяния, проведенные в последние годы, сделали большой прорыв в понимании трехмерной организации гликопротеинов HCV (El Omari [et al.], 2014; Khan [et al.], 2014; Kong [et al.], 2013). Исследования E1 и E2 выявили их новые свойства и отсутствие признаков вирусных белков слияния с мембранами клеток, что служит основанием предполагать существование нового механизма вхождения HCV в клетку. Установление детальной структуры гликопротеинов HCV является значимым прорывом на пути к разработке вакцины и созданию ингибиторов вхождения вируса в клетку. Недавно проведенные испытания на добровольцах, которым вводили рекомбинантные гликопротеины E1 и E2, выявили наличие в крови перекрестно-реагирующих антител, нейтрализующих все основные генотипы HCV, что создает, таким образом, основу для разработки вакцины с использованием рекомбинантных гликопротеинов (Law [et al.], 2013). Гликопротеин E2 связывается с человеческим рецептором CD81, который экспрессируется в различных типах клеток, включая гепатоциты и В-лимфоциты (Pileri [et al.], 1998).

### **Белок p7**

Небольшой мембраносвязанный гидрофобный белок. Формирует ионные каналы в липидных мембранах, которые необходимы для эффективной сборки и выхода из клетки вирионов HCV (Steinmann [et al.], 2010; Foster [et al.], 2011).

### **Белок NS2**

Является трансмембранным белком с ММ 23 кДа. Его С-конец находится в просвете цистерн эндоплазматического ретикулума, а N-конец — в цитозоле. В комплексе с ионами  $Zn^{2+}$  формирует каталитически активную цистеиновую аутопротеазу, которая отщепляет белок NS2 от белка NS3. Участвует в эффективной сборке вирионов (Lindenbach [et al.], 2005).

## **Белок NS3**

Белок с ММ 70 кДа. Обладает трифункциональной активностью: является сериновой протеазой, «разрезающей» полипротеин вируса на неструктурные белки (NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A и NS5A/NS5B), обладает геликазной и нуклеотидтрифосфатной активностью. При репликации HCV NS3 белок связывается с поли-U-последовательностью на 3'-конце вирусного генома своим РНК-связывающим доменом, после чего происходит раскручивание двухцепочечной РНК. При этом одновременно происходит гидролиз фрагментов ДНК, осуществляемый другим доменом NS3 (Moradpour [et al.], 2007).

Также NS3 нарушает функцию белков MAVS (митохондриальный противовирусный сигнальный белок) и TRIF (аналог домен-рецептора толл/интерлейкин-1, содержащий адаптер индукции IFN- $\beta$ ), являющихся промежуточными звеньями в каскадах синтеза ИФ- $\alpha$  и ИФ- $\beta$ . Этот эффект может значительно ухудшать иммунный ответ на инвазию HCVNS3, ингибирует внутриклеточные пути передачи сигнала, участвующие во врожденном иммунитете (Meylan [et al.], 2005). NS3 способен специфически взаимодействовать с каталитической субъединицей клеточной протеинкиназы A, участвующей в передаче клеточных сигналов, индуцируя переход гепатоцита в состояние неконтролируемого деления (Brun [et al.], 2010). С другой стороны, взаимодействие NS3 с иммунной системой организма хозяина может влиять на течение заболевания либо со спонтанной элиминацией HCV, либо развитием хронической HCV-инфекции (Zhdanov [et al.], 1998).

## **Белки NS4A и NS4B**

В аминокислотной последовательности белка NS4 выделяют два фрагмента — NS4A и NS4B, которые кодируют два гидрофобных белка с ММ 8 и 26 кДа, соответственно. Белок NS4A играет роль кофактора сериновой протеазы NS3, существенно повышая ее эффективность, т. е. образует комплекс с NS3, улучшая протеазную и геликазную функции NS3. Также NS4A закрепляет комплекс на эндоплазматическом ретикулуме. Регулирует гиперфосфорилирование NS5A (Moradpour [et al.], 2007).

Белок NS4B индуцирует формирование мембранозной сети, содержащей комплексы, в которых происходит репликация вируса. Другими функциями белка NS4B является регуляция клеточного цикла и иммунного ответа. NS4B активировывает клеточные белки,

регулирующие жизненный цикл и онкогенную трансформацию клетки: Bcl-2 (белок из В-клеточной лимфомы-2, подавляет апоптоз), MMP-2 (матриксная металлопротеиназа-2, разрушает внеклеточный матрикс), STAT3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции-3), изоформы протеинкиназ С и подавляет RIG-I опосредованную продукцию ИФ-β путем прямого связывания с STING (стимулятор экспрессии гена интерферона; Li [et al.], 2012; Nitta [et al.], 2013).

### **Белки NS5A и NS5B**

NS5-фрагмент полипротеина построен из двух крупных белков — NS5A с ММ 56 кДа и NS5B с ММ 65 кДа. Они высвобождаются из полипротеина при действии протеазного комплекса NS3-NS4A.

NS5A является фосфорилированным белком и необходим для репликации вируса и, предположительно, обеспечивает место прикрепления РНК в репликационном комплексе. Ингибирует апоптоз инфицированных клеток. Некоторые мутации NS5A способствуют улучшению ответа на терапию интерфероном (Kumthip [et al.], 2011). Белок NS5B является вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой, которая способна синтезировать как отрицательно полярную РНК на матрице геномной вирусной РНК, так и положительно полярную цепь РНК (Ranjith-Kumar [et al.], 2002).

### **Белки гепатоцита (клетки хозяина)**

#### *Трансмембранные рецепторы эндоцитоза HCV*

Известно четыре трансмембранных фактора, участвующих в эндоцитозе HCV: рецептор тетраспанин CD81, липопротеиновый скавенджер-рецептор класса В типа I (SR-BI) и трансмембранные белки клаудин-1 (CLDN1) и окклюдин (OCLN) (Zeisel [et al.], 2009). Наряду с CD81 и OCLN, SR-BI и CLDN1 в высокой степени экспрессируются в печени и вносят свой вклад в тропность HCV к клеткам печени. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) недавно был описан как дополнительный фактор интернализации HCV в клетки (Lupberger [et al.], 2011).

#### *Циклофилин А*

Циклофилин А представляет собой фермент цис-транс-пептидил-пролилизомеразу. Прикрепляется к вирусным белкам NS5A и NS5B, модулирует пространственную укладку, процессинг и транспорт вирусных белков (Yang [et al.], 2008). Является ключе-

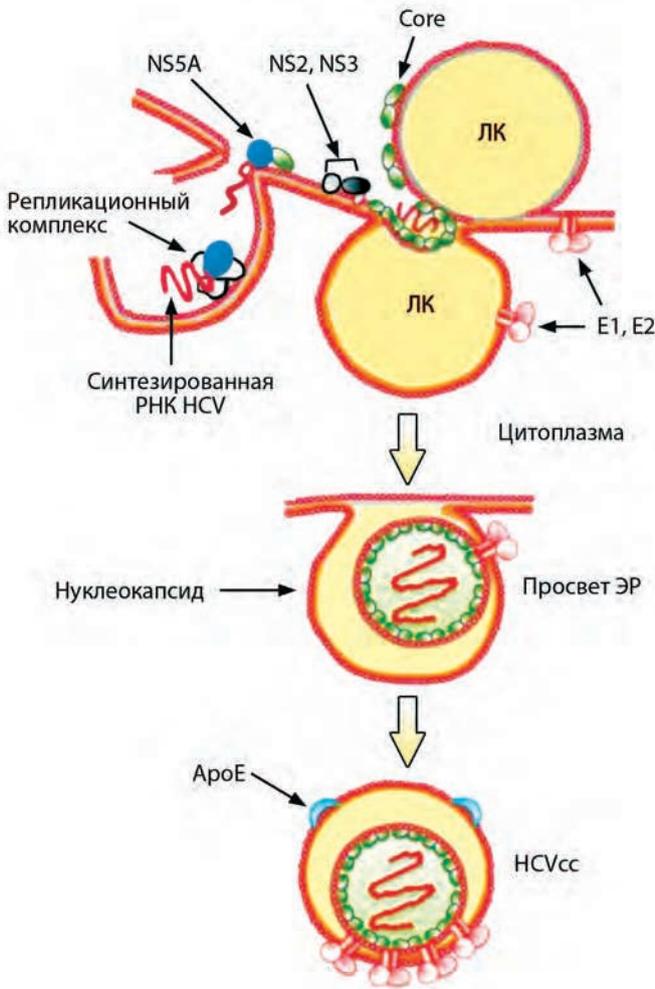


Рис. 1.3. Модель, описывающая процесс сборки частиц вируса гепатита С (Suzuki, 2012)

вым фактором со стороны клетки хозяина, участвующим в репликации РНК HCV. Механизм этого процесса пока не установлен.

#### *PI4KIII $\alpha$* (фосфатидинозитол-4-киназа III $\alpha$ )

Необходима для репликации вируса и образования мембранозной сети, на которой происходит транскрипция. Модулирует фос-

форилирование NS5A, потенциально влияя на структуру сайтов репликации.

Вышеописанные белки HCV и гепатоцита участвуют в процессе сборки вирусных частиц (рис. 1.3). После накопления *de novo* синтезированной РНК и вирусных белков частицы HCV подвергаются сборке в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) гепатоцитов в тесной взаимосвязи с биосинтезом липопротеинов очень низкой плотности. Вирусный репликационный комплекс, состоящий из NS3—NS5B и некоторых белков клетки-хозяина, защищен клеточной мембраной. *De novo* синтезированная РНК перемещается к поверхности липидных капель (ЛК), связанных с ЭР через NS5A и белок *core*. Таким образом, через стадию энкапсидации РНК и ее связывание с белком *core* образуется нуклеокапсид. Сформированный нуклеокапсид погружается в ЛК с последующим включением поверхностных белков E1 и E2. На финальном этапе готовые HCV-липопротеиновые частицы высвобождаются из клеток.

#### 1.4. МикроРНК и вирус гепатита С

Долгое время было неизвестно, как РНК HCV может сохраняться в печени инфицированных пациентов в течение многих десятилетий. Открытие роли микроРНК (миРНК) в экспрессии генов позволило понять механизм длительной персистенции HCV-инфекции. МиРНК — это короткие некодирующие (длинной около 20—25 нуклеотидов) молекулы рибонуклеиновых кислот, регулирующие экспрессию генов. Среди широкого набора миРНК миРНК-122 была идентифицирована в гепатоцитах и экспрессируется на достаточно высоком уровне (Jopling [et al.], 2008). МиРНК-122 способна связываться с 5'-UTR РНК-генома HCV и тем самым защищать РНК вируса от деградации экзорибонуклеазами Xrn1 и Xrn2 гепатоцитов.

Таким образом, антисмысловые молекулы к миРНК-122 могут найти перспективное применение в клинике (Sedano [et al.], 2015; Thibault [et al.], 2015). На рис. 1.4 показана модель взаимодействия миРНК-122 с 5'-UTR РНК HCV и механизм действия препарата миравирсен. Миравирсен состоит из так называемой «закрытой» нуклеиновой кислоты, которая представляет собой бициклический высокоаффинный аналог РНК, в котором кольцо рибозы химически заблокировано путем введения из 2'-О, 4'-С метиленового мостика.

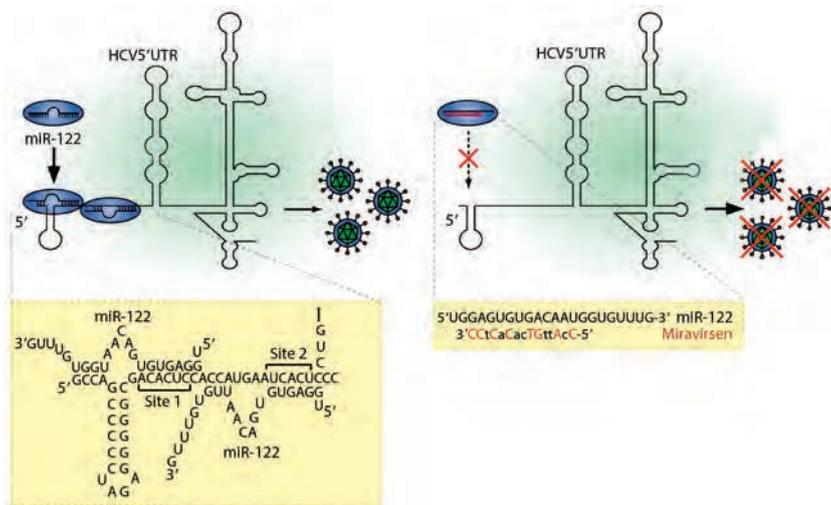


Рис. 1.4. Модель, описывающая взаимодействие миРНК-122 с 5'UTR РНК HCV, и механизм действия препарата миравирсен (miravirsen).

В гепатоцитах печени экспрессируется миРНК-122, один из важнейших регуляторов экспрессии генов в гепатоцитах. При взаимодействии миРНК-122 с нетранслируемой областью 5'UTR РНК HCV формируется олигомерный комплекс, который способствует стабилизации РНК HCV и тем самым продлевает время жизни вируса (Machlin [et al.], 2011; Shimakami [et al.], 2012)

Так, химически синтезированные миРНК, комплементарные участкам генов HCV, кодирующих нуклеокапсидный белок и NS4B, эффективно подавляли экспрессию соответствующих белков вируса, что также демонстрирует терапевтический потенциал миРНК (Jiang [et al.], 2015).

## Литература к главе 1

1. Баян М. С., Михайлов М. И. Вирусные гепатиты : энциклопедический словарь. — М. : Амипресс, 1999. — 304 с.
2. Михайлов М. И. Вирусы гепатита // Клиническая гепатология. — 2009. — № 1. — С. 15—24.
3. Ait-Goughoulte M. [et al.]. Core protein cleavage by signal peptide peptidase is required for hepatitis C virus-like particle assembly // J. Gen. Virol. — 2006. — Vol. 87. — P. 855—860.
4. Brun P., Boninsegna S., Palu G. Innate immune system responses differ during recent and chronic hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2010. — Vol. 52. — № 1. — P. 671.

5. *Choo Q.-L.* [et al.]. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. — 1989. — Vol. 244. — P. 59—362.
6. *Fan Z.* [et al.]. Specific in vitro association between the hepatitis C viral genome and coreprotein // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59. — P. 131—134.
7. *Feinstone S. M.* [et al.]. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 292. — P. 767—770.
8. *Feng G. S.* [et al.]. (June 1992). Identification of double-stranded RNA-binding domains in the interferon-induced double-stranded RNA-activated p68 kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89. — № 12. — P. 5447—5451.
9. *El Omari K.* [et al.]. Unexpected structure for the N-terminal domain of hepatitis C virus envelope glycoprotein E1 // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — P. 4874.
10. *Foster T. L.* [et al.]. Resistance mutations define specific antiviral effects for inhibitors of the hepatitis C virus p7 ion channel // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 79—90.
11. *Gosert R.* [et al.]. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons // *J. Virol.* — 2003. — P. 5487—5492.
12. *Hourioux C.* [et al.]. The genotype 3-specific hepatitis C virus core protein residue phenylalanine 164 increases steatosis in an in vitro cellular model // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1302—1308.
13. *Jiang X. H.* [et al.]. Inhibition of expression of hepatitis C virus 1b genotype core and NS4B genes in HepG2 cells using artificial micromass // *Mol. Med. Rep.* — 2015. — Vol. 12. — № 2. — P. 1905—1913.
14. *Jopling C. L.* Regulation of hepatitis C virus by microRNA-122 // *Biochem Soc Trans.* — 2008. — Vol. 36. — P. 1220—1223.
15. *Kaito M.* [et al.]. Morphological identification of hepatitis C virus e1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy // *Int. J. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 18. — P. 673—678.
16. *Khan A. G.* [et al.]. Structure of the core ectodomain of the hepatitis C virus envelope glycoprotein 2 // *Nature*. — 2014. — Vol. 509. — P. 381—384.
17. *Khan A. G., Miller M. T., Marcotrigiano J.* HCV glycoprotein structures: what to expect from the unexpected // *Curr. Opin. Virol.* — 2015. — Vol. 16. — № 12. — P. 53—58.
18. *Kim S.* [et al.]. Crystalline form of methyl ((1s)-1-(((2s)-2-(5-(4'-(2-((2s)-1-((2s)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1h-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1h-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2 methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. WO2009020828A1.

19. *Kong L.* [et al.]. Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein core structure // *Science*. — 2013. — Vol. 342. — P. 1090—1094.
20. *Kunkel M., Watowich S. J.* Biophysical characterization of hepatitis C virus core protein: implications for interactions within the virus and host // *FEBS Lett.* — 2004. — Vol. 557. — № 1—3. — P. 174—180.
21. *Kumthip K.* [et al.]. Correlation between mutations in the core and NS5A genes of hepatitis C virus genotypes 1a, 1b, 3a, 3b, 6f and the response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — Vol. 18. — № 4. — P. 117—125.
22. *Law J. L.* [et al.]. A hepatitis C virus (HCV) vaccine comprising envelope glycoproteins gpE1/gpE2 derived from a single isolate elicits broad cross-genotype neutralizing antibodies in humans // *PLoS One*. — 2013. — 8:e59776.
23. *Li Y.* [et al.]. Hepatitis C virus activates Bcl-2 and MMP-2 expression through multiple cellular signaling pathways // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86. — № 23. P. 12531—12543.
24. *Li M.* [et al.]. MicroRNA-185-5p mediates regulation of SREBP2 expression by hepatitis C virus core protein // *World J Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — № 15. — P. 4517—4525.
25. *Lindenbach B. D., Rice C. M.* Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function // *Nature*. — 2005. — Vol. 436. — № 7053. — P. 933—938.
26. *Lukavsky P. J.* [et al.]. Structures of two RNA domains essential for hepatitis C virus internal ribosome entry site function // *Nat Struct Biol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 1105—1110.
27. *Lupberger J.* [et al.]. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17. — P. 589—595.
28. *Meylan E.* [et al.]. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus // *Nature*. — 2005. — Vol. 437. — № 7062. — P. 1167—1172.
29. *Miyanari Y.* [et al.]. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production // *Nat. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 9. — P. 1089—1097.
30. *Moradpour D., Penin F., Rice C. M.* Replication of hepatitis C virus // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2007. — Vol. 5. — № 6. — P. 453—463.
31. *Nitta S.* [et al.] Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIGI-mediated type-I interferon-dependent innate immunity // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57. — № 1. — P. 46—58.
32. *Pileri P.* [et al.]. Binding of hepatitis C virus to CD81 // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 938—941.
33. *Piodi A.* [et al.]. Morphological changes in intracellular lipid droplets induced by different hepatitis C virus genotype core sequences and relationship with steatosis // *Heptatol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 16—27.

34. *Ranjith-Kumar C. T.* [et al.]. Requirements for de novo initiation of RNA synthesis by recombinant flaviviral RNA-dependent RNA polymerases // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76. — № 24. — P. 12526—12536.
35. *Ray S. C. Thomas D. L.* Chapter 154: Hepatitis C // *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases (7-th ed.)*. — Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2009.
36. *Rehermann B.* Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence // *J Clin Invest.* — 2009. — Jul. — Vol. 19(7). — P. 1745—54.
37. *Roingeard P., Hourieux C.* Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis // *J Viral Hepat.* — 2008. — Vol. 15. — P. 157—164.
38. *Sedano C. D., Sarnow P.* Interaction of host cell micromas with the HCV RNA genome during infection of liver cells // *Semin Liver Dis.* — 2015. — Vol. 35. — № 1. — P. 75—80.
39. *Shiu T. Y.* [et al.]. Hepatitis C virus core protein down-regulates p21 (Waf1/Cip1) and inhibits curcumin-induced apoptosis through microRNA-345 targeting in human hepatoma cells // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — № 4. — P. 1089.
40. *Shimoike T. S.* [et al.] Interaction of hepatitis C virus core protein with viral sense RNA and suppression of its translation // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73. — P. 9718—9725.
41. *Shimoike T.* [et al.]. Translational insensitivity to potent activation of PKR by HCV IRES RNA // *Antiviral Res.* — 2009.
42. *Steinmann E., Pietschmann T.* Hepatitis C virus p7-a viroporin crucial for virus assembly and an emerging target for antiviral therapy // *Viruses.* — 2010. — Vol. 2. — № 9. — P. 2078—2095.
43. *Song Y.* [et al.]. The hepatitis C virus RNA 3'-untranslated Sharma: New therapeutic approaches for HCV 29 region strongly enhances translation directed by the internal ribosome entry site // *J. Virol.* — 2006. — P. 11579—11588.
44. *Suzuki R.* [et al.]. Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 1271—1281.
45. *Suzuki T.* Morphogenesis of infectious hepatitis C virus particles // *Front Microbiol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 38.
46. *Sun Li-Qiang, Scola P. M.* Preparation of tripeptides incorporating deuterium as inhibitors of hepatitis C virus. — *PCT Int. Appl.* — WO2012166459.
47. *Targett-Adams P.* [et al.] Maturation of hepatitis C virus core protein by signal peptide peptidase is required for virus production // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 16850—16859.
48. *Thelu M.* [et al.] Lack of clinical significance of variability in the internal ribosome entry site of hepatitis C virus // *Med. Virol.* — 2004. — Vol. 72. — № 3. — P. 396—405.

49. *Thibault P. A.* [et al.]. Regulation of hepatitis C virus genome replication by Xrn1, and microRNA-122 binding to individual sites in the 5' UTR // *J. Virol.* — 2015. — Vol. 89. — № 12. — P. 6294—6311.
50. *Tsutsumi T.* [et al.]. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein // *Heptatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 378—386.
51. *Wakita T.* [et al.]. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 791—796.
52. *Williamson C. D., Colberg-Poley A. M.* Access of viral proteins to mitochondria via mitochondria-associated membranes // *Rev. Med. Virol.* — 2009. — Vol. 19. — P. 147—164.
53. *Yang F.* [et al.]. Cyclophilin A is an essential cofactor for hepatitis C virus infection and the principal mediator of cyclosporine resistance in vitro // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82. — № 11. — P. 5269—5278.
54. *Zhdanov K., Lobzin Y., Mukomolov S.* Clinical and morphologic features of asymptomatic «carriers» // *J. of Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — № 1. — P. 214.
55. *Zeisel M.* [et al.]. Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy // *Front Biosci.* — 2009. — Vol. 14. — P. 3274—3285.

## Глава 2

### СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Наряду со сведениями по эпидемиологии в данной главе приводятся ключевые выдержки из Постановления главного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 „Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность“»<sup>1</sup>.

#### 2.1. Общие положения

В настоящее время выделяются шесть генотипов и более 90 суб-типов HCV. Вариабельность генома вируса обуславливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, что препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против HCV.

HCV обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Полная инаktivация вируса наступает через 30 мин при температуре 60 °С и через 2 мин при температуре 100 °С. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов.

Источником инфекции при вирусном гепатите С являются лица, инфицированные HCV, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Основное эпидемиологическое значение имеют невыявленные лица с бессимптомным течением острой или хронической формы инфекции. Следует отметить, что источники инфекции, механизмы и пути передачи во многом соответствуют HBV-инфекции. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Чаще всего заражение HCV происходит при переливании крови и ее препаратов. Считается, что возбудитель вирусного гепатита С является одним из основных этиологических фак-

---

<sup>1</sup>Подр. см.: [Электронный ресурс]: Система ГАРАНТ. — URL: <http://base.garant.ru/12177989/#ixzz3kZGHyonG>

торов посттрансфузионного гепатита. Нередко инфекция встречается у больных гемофилией.

Тестирование доноров, консервированной крови и ее дериватов на HCV является обязательным.

Безопасность донорской крови (ее компонентов), донорских органов (тканей) подтверждается отрицательными результатами лабораторного исследования образцов крови доноров, взятых во время каждого забора донорского материала, на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций, в том числе HCV, с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов.

Вероятность развития заболевания в значительной степени определяется инфицирующей дозой. Антитела к HCV не защищают от повторного заражения, а лишь свидетельствуют о текущей или перенесенной инфекции. После перенесенного HCV антитела могут выявляться в сыворотке крови в течение всей жизни.

Выделяют две клинические формы заболевания: острый и хронический вирусный гепатит С (рис. 2.1). К заболевшим хроническим вирусным гепатитом С относятся больные в цирротической стадии заболевания, имеющие антиHCV IgG и РНК HCV в сыворотке крови.

Подозрительным на острый вирусный гепатит С является случай, характеризующийся сочетанием следующих признаков:

— наличие впервые выявленных антиHCV IgG в сыворотке крови;



Рис. 2.1. Варианты возможного течения хронического вирусного гепатита С (по данным обзора литературы из диссертации Виноградовой Е. Н., 1997)

— наличие в эпидемиологическом анамнезе данных о возможном инфицировании вирусом гепатита С в течение 6 мес. до выявления антиНСV IgG;

— повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Подозрительным на хронический гепатит С является случай, характеризующийся сочетанием следующих признаков:

— выявление антиНСV IgG в сыворотке крови;

— отсутствие в эпидемиологическом анамнезе данных о возможном инфицировании НCV в течение 6 мес. до выявления антиНСV IgG.

Подтвержденным случаем гепатита С является случай, соответствующий критериям подозрительного случая, при наличии РНК НCV в сыворотке (плазме) крови.

Ведущее эпидемиологическое значение при вирусном гепатите С имеют искусственные пути передачи возбудителя, которые реализуются при проведении немедицинских и медицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, а также манипуляций, связанных с риском их повреждения.

Инфицирование НCV при немедицинских манипуляциях, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, происходит при инъекционном введении наркотических средств (наибольший риск), нанесении татуировок, пирсинге, ритуальных обрядах, проведении косметических, маникюрных, педикюрных и других процедур с использованием контаминированных НCV-инструментов.

Инфицирование вирусом гепатита С возможно при медицинских манипуляциях: переливании крови или ее компонентов, пересадке органов или тканей и процедуре гемодиализа (высокий риск), через медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств, через лабораторный инструментарий и другие изделия медицинского назначения, контаминированные НCV. Инфицирование НCV возможно также при эндоскопических исследованиях и других диагностических и лечебных процедурах, в ходе проведения которых существует риск нарушения целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Инфицирование НCV может осуществляться при попадании крови (ее компонентов) и других биологических жидкостей, содержащих НCV, на слизистые оболочки или раневую поверхность кожи, а также при передаче вируса от инфицированной матери новорожденному ребенку (вертикальная передача) и половым путем.

Передача HCV от инфицированной матери ребенку возможна во время беременности и родов (риск 1—5 %). Вероятность инфицирования новорожденного значительно возрастает при высоких концентрациях HCV в сыворотке крови матери, а также при наличии у нее ВИЧ-инфекции. Случаев передачи HCV от матери ребенку при грудном вскармливании не выявлено.

Половой путь передачи реализуется при гетеро- и гомосексуальных половых контактах. Риск заражения HCV среди постоянных гетеросексуальных партнеров, один из которых болен хроническим вирусным гепатитом С, составляет 1,5 % (при отсутствии других факторов риска).

Основным фактором передачи возбудителя является кровь или ее компоненты, в меньшей степени — другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет, слезная жидкость, слюна и др.).

К группам риска по гепатиту С относятся:

- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров;
- лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы;
- лица, злоупотребляющие алкоголем или употребляющие наркотические средства неинъекционным путем, которые под воздействием психоактивных веществ чаще реализуют более опасное сексуальное поведение.

Эффективная противовирусная терапия при гепатите С приводит к элиминации HCV из организма человека, что позволяет сократить число источников этой инфекции среди населения и тем самым снизить коллективный риск заражения HCV.

Особое значение гепатит С имеет у наркоманов, использующих наркотики парентерально. В настоящее время это одна из самых многочисленных и эпидемиологически значимых групп риска инфицирования HCV. В разных регионах России обнаружение антиHCV среди внутривенных потребителей наркотиков составляет 75—83 %.

Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах от инфицированной матери к новорожденному также может иметь место, но реализуется значительно реже, чем при гепатите В.

Инкубационный период длится от 2 до 26 нед. (в среднем 6—8 нед.). В течении гепатита С выделяют острую и хроническую стадии болезни. Последняя включает две фазы: латентную и реактивации.

*Острая стадия* гепатита С чаще всего протекает в бессимптомной форме (инаппарантный и субклинический варианты). Своевременная диагностика ее значительно затруднена. Диагноз может быть верифицирован путем обнаружения РНК HCV методом обратной транскрипции с последующей ПЦР при наличии серьезных эпидемиологических предпосылок. Манifestное течение острой стадии гепатита С наблюдается лишь в 10—20 % случаев.

Для продромального периода характерны диспепсический синдром (снижение аппетита, тошнота), нередко слабость, недомогание. В периоде разгара желтуха часто отсутствует, а если и развивается, то она умеренно выражена, интоксикация незначительная. Острый гепатит С протекает гораздо легче, чем гепатит В и даже гепатит А, преимущественно в легкой, редко в среднетяжелой форме, с умеренным повышением активности аминотрансфераз (в среднем в 5—20 раз). Имеются сведения о фульминантном течении инфекции, особенно у хронических носителей HBsAg. Описаны случаи гепатита С, осложнившегося апластической анемией.

Острая стадия гепатита С может закончиться выздоровлением со стабильным исчезновением РНК HCV. Однако у большинства больных (в 75—80 % случаев) развивается хроническая стадия гепатита С, при которой латентная фаза чаще всего предшествует фазе реактивации. Продолжительность латентной фазы составляет 10—20 лет. В этот период какие-либо объективные признаки хронического гепатита отсутствуют. В крови больных обнаруживают IgM антиHCVcore, антиHCVNS4 и периодически — РНК HCV.

Фаза реактивации обусловлена повышением репликативной активности HCV и клинически соответствует манифестному течению острой стадии болезни. У больных отмечают признаки астеновегетативного синдрома, нередко субфебрилитет. Определяются гепатоспленомегалия, волнообразное 2—5-кратное повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови, в ряде случаев с внепеченочными проявлениями. Течение фазы реактивации характеризуется повторными, умеренно выраженными клинико-биохимическими обострениями. В крови определяются и антиHCVcore (с преобладанием IgM), антиHCVNS4 и РНК HCV. Так же как и HBV, HCV имеет значение в формировании цирроза печени и возникновении ГЦК.

## 2.2. Лабораторная диагностика вирусного гепатита С

Лабораторная диагностика гепатита С, в соответствии с утвержденными санитарно-эпидемиологическими правилами, проводится серологическим и молекулярно-биологическим методами исследования. Серологическим методом в сыворотке крови определяют наличие антиНСV IgG. Для подтверждения положительного результата обязательным является определение антител к индивидуальным белкам НСV (*core*, NS3, NS4, NS5). Выявление иммуноглобулинов класса М к вирусу гепатита С в качестве маркера острой инфекции неинформативно, поскольку антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при ХГС. Молекулярно-биологическим методом в сыворотке крови определяют РНК НСV. У лиц с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты, находящиеся на лечении иммунодепрессантами и др.), а также в раннем периоде острого гепатита С (до 12 нед. после заражения) антиНСV IgG могут отсутствовать. В данных группах пациентов диагностика гепатита С проводится с помощью одновременного выявления антиНСV IgG и РНК вируса гепатита С. Лица, у которых выявлены антиНСV IgG, подлежат обследованию на наличие РНК вируса гепатита С.

Диагноз «острый вирусный гепатит С» или «хронический вирусный гепатит С» подтверждается только при выявлении в сыворотке (плазме) крови РНК НСV с учетом данных эпидемиологического анамнеза и результатов клинико-лабораторных исследований. Подтверждение диагноза должно проводиться в сроки, не превышающие 14 сут, для обеспечения своевременного проведения профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий. Лица с антиНСV IgG в сыворотке (плазме) крови при отсутствии у них РНК НСV подлежат динамическому наблюдению в течение двух лет и обследованию на наличие антиНСV IgG и РНК НСV не реже одного раза в 6 мес. Выявление в сыворотке (плазме) крови антиНСV IgG и РНК НСV серологическими и молекулярно-биологическими методами исследования проводится в соответствии с действующими нормативными и методическими документами.

Экспресс-тесты, основанные на определении антител к НСV в слюне (соскоб со слизистой десен), сыворотке, плазме или цельной крови человека, могут применяться в клинической практике для быстрого ориентировочного обследования и принятия своевременных решений в экстренных ситуациях.

В медицинских организациях исследование на наличие антител к HCV с применением экспресс-тестов должно сопровождаться обязательным дополнительным исследованием сыворотки (плазмы) крови пациента на наличие антиHCV IgG, а при необходимости — одновременным обследованием на наличие антиHCV IgG и РНК HCV классическими серологическими и молекулярно-биологическими методами. Выдача заключения о наличии или отсутствии антител к вирусу гепатита С только по результатам экспресс-теста не допускается.

Диагностика основана на обнаружении суммарных антител к HCV (антиHCV) с использованием ИФА и иммуноблота, а также РНК HCV методом обратной транскрипции и ПЦР. Окончательная интерпретация результатов исследования проводится после анализа за эпидемиологических и клинико-лабораторных данных.

*Области применения экспресс-тестов следующие (но не только):*

- трансплантология — перед забором донорского материала;
- донорство — обследование крови в случае экстренного переливания препаратов крови и отсутствия обследованной на антитела к HCV донорской крови;
- приемное отделение медицинской организации — при поступлении пациента для экстренных медицинских вмешательств.

Для выявления маркеров инфицирования HCV должны использоваться диагностические препараты, разрешенные к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке.

В документе, выдаваемом лабораторией по результатам исследования на антиHCV IgG и РНК HCV, в обязательном порядке указывается наименование тест-системы, с помощью которой проводилось данное исследование.

Мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора за гепатитом С включают:

- динамическую оценку регистрируемой заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) и хроническим гепатитом С (ХГС);
- динамическую оценку распространенности ХГС;
- контроль за своевременностью и полнотой выявления больных острыми и хроническими формами инфекции;
- контроль за своевременностью, периодичностью и охватом диспансерным наблюдением больных гепатитом С и лиц с наличием антител к HCV;
- контроль за охватом лечением больных ХГС;
- контроль за полнотой и качеством лабораторного обследования подлежащих контингентов населения;

— контроль за циркулирующими на территории генотипами (субтипами) HCV;

— систематический контроль за оснащенностью оборудованием, медицинским и лабораторным инструментарием и соблюдением санитарно-противоэпидемического режима на объектах надзора (в учреждениях службы крови, стационарах, амбулаторно-поликлинических учреждениях, родильных домах, диспансерах, учреждениях с круглосуточным пребыванием детей или взрослых и другие); специального внимания требуют отделения (палаты) гемодиализа, трансплантации органов и тканей, сердечно-сосудистой хирургии, гематологии, ожоговые центры, стоматологические клиники и кабинеты, и другие отделения с высоким риском заражения HCV;

— систематическую оценку тенденций и распространенности инъекционного потребления наркотических средств;

— контроль за санитарно-противоэпидемическим режимом в учреждениях немедицинского профиля, осуществляющих вмешательства, при которых может передаваться HCV (кабинеты для маникюра, педикюра, пирсинга, татуажа, косметических услуг и др.).

### **2.3. Организация диспансерного наблюдения за больными гепатитом С и лицами с наличием антител к HCV**

Диспансерное наблюдение за больными ОГС проводится с целью оценки эффективности противовирусной терапии и установления исхода заболевания (выздоровление — элиминация HCV С из организма или переход в хроническую форму).

Диспансерное наблюдение за больными ХГС проводится с целью уточнения диагноза, определения оптимального времени начала и тактики противовирусной терапии и оценки ее эффективности.

Важными задачами диспансерного наблюдения при гепатите С являются повышение осведомленности больного о заболевании, мотивирование его к регулярному наблюдению, формирование приверженности лечению, профилактика осложнений и своевременное их выявление.

Диспансерное наблюдение за лицами с наличием антител к HCV (при отсутствии у них РНК HCV) проводится с целью подтверждения либо отмены диагноза гепатита С. Этот вопрос имеет

важное значение, так как существуют убедительные данные, доказывающие наличие оккультной HCV-инфекции, при которой антитела к HCV и РНК HCV не определяются в сыворотке крови.

Информация о каждом случае подозрения на инфицирование HCV при переливании крови (ее компонентов), пересадке органов (тканей) или искусственном оплодотворении немедленно передается в органы, уполномоченные осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, для проведения эпидемиологического расследования.

Больные ОГС, ХГС, а также лица, у которых при скрининге выявлены антитела к HCV (при отсутствии у них РНК HCV), подлежат обязательному диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном гепатологическом центре.

Согласно оценочным данным, в Российской Федерации распространенность HCV-инфекции в 2010 г. составляла 4,1 %, что соответствует 4 162 000 инфицированных (Чуланов [и др.], 2014, 2015). В Санкт-Петербурге статистические данные включают смертность не только от ХВГ, но и от цирроза печени (табл. 2.1).

Эти данные формируют общую статистику по числу умерших в Санкт-Петербурге от гепатита В, гепатита С (цирроза печени, фиброза печени, обусловленного прежде всего вирусными гепатитами). К сожалению, других данных по регионам РФ мы не нашли.

Приведем статистические данные по основным генотипам HCV в различных регионах мира (табл. 2.2).

Выделяют семь основных генотипов HCV и множество субтипов. Наиболее частый и агрессивный 1a (чаще выявляется в США) и 1b генотипы (в Европе, в том числе и в Российской Федерации). Генотипы 3a чаще выявляют у наркопотребителей, генотип 2 в районе Средиземноморья, 5-й и 6-й генотипы чаще в Европе, а 7-й новый генотип выделен в Канаде. Генотипы HCV в Российской Федерации, по суммарным данным В. П. Чуланова [и др.] (2015), распределяются следующим образом: генотип 1a — 2,1 %, генотип 1b — 52,8, генотип 2 — 8,1, генотип 3 — 36,3, генотип 4 — 0, генотип 5 — 0, генотип 6 — 0 и другие генотипы — 0,7 %. Показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации в 2010, 2013 гг. приведены в табл. 2.3.

В Санкт-Петербурге носители HCV-инфекции с 1b генотипом составляют 47,6 %, с 2a генотипом — 11,4 и с 3a — 31,4 % (Рахманова А. Г. [и др.], 2012).

**Динамика регистрации инфекционных заболеваний  
в Санкт-Петербурге в сравнении с Российской Федерацией**

Нозологические формы	Абсолютные данные и показатели заболеваемости на 100 тыс. населения						Показатель смертности		
	по Санкт-Петербургу			по Российской Федерации			Абсолютные данные на 100 тыс. чел. по Санкт-Петербургу		
	2014	2013	2012	2014	2013	2012	2014	2013	2012
Острые вирусные гепатиты	512/10,18	452/9,13	513/10,47	15 000/10,47	12 745/8,92	12 594/8,82	1/0,02	2/ 0,04	1/0,02
в том числе ОВГА	322/6,40	250/5,05	284/5,80	10 415/7,27	8261/5,78	57 814/5,47	0	1/0,02	0,0
в том числе ОВНВ	89/1,77	91/1,84	108/2,2	1822/1,27	1904/1,33	2022/1,42	1/0,02	1/0,02	1/0,02
в том числе ОВГС	75/1,49	85/1,72	105/2,14	2216/1,55	2097/1,47	2174/1,52	0	0,0/0	0,00
Хронические вирусные гепатиты, в том числе в цирротической стадии	8804/175,1	9261/187,0	9071/185,1	74 004/51,68	73 570/51,46	74 692/52,28	122/2,43	86/1,74	79/1,61

Таблица 2.2

**Глобальное и региональное распределение генотипов вируса гепатита С**  
(Messina [et al.], 2014)

Регион	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6	Число случаев HCV (тыс.)*
	Кол-во (тыс.)/%						
Латинская Америка, Анды	1003/90,9	17/1,5	83/7,6	0/0	0/0	0/0	1103
Австралия	388/54,2	34/4,7	280/39,2	9/1,3	0/0	3/0,5	715
Карибия	450/92,6	15/3,2	17/3,5	4/0,8	0/0	0/0	486
Центральная Азия	2100/66,6	148/4,7	906/28,7	0/0	0/0	0/0	3155
Центральная Европа	1548/89,2	1/0,1	164/9,4	22/1,3	0/0	0/0	1736
Центральная Латинская Америка	2796/71,7	754/19,3	330/8,5	16/0,4	2/0,2	0/0	3899
Центральная Африка, Субсахара	37/1,7	17/0,8	0/0	2145/97,6	0/0	0/0	2198
Восточная Азия	32 082/58	8444/15,3	5762/10,4	40/0,1	0/0	8982/16,2	55 311
Восточная Европа	4023/65,1	270/4,4	1881/30,4	6/0,1	0/0	0/0	6181
Восточная Африка, Субсахара	1187/37,3	294/9,2	288/9,1	978/30,7	436/13,7	0/0	3183
Тихоокеанская Азия	1926/74,9	629/24,5	15/0,6	0/0	0/0	0/0	2571
Северная Америка	3595/75,8	567/12	492/10,4	55/1,2	6/0,1	26/0,6	4742
Северная Африка и Ближний Восток	3808/27,3	115/0,8	884/6,3	9118/65,3	47/0,3	0/0	13 971

Регион	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6	Число случаев НСВ (тыс.)*
	Кол-во (тыс.)/%						
Южная Азия	12 889/23,2	1333/2,4	39 706/71,6	1413/65,3	80/0,1	55/0,1	55 475
Юго-Восточная Азия	4910/57	1572/18,2	1331/15,4	77/2,5	0/0	729/8,5	8619
Южная Латинская Америка	876/87	58/5,7	65/6,5	5/0,9	4/0,4	0/0	1008
Южная Африка, Субсахара	399/26,5	18/1,2	107/7,1	98/6,5	887/58,8	0/0	1508
Тропическая Латинская Америка	1802/69,3	89/3,4	699/26,9	7/0,3	3/0,1	0/0	2600
Западная Европа	3169/59	583/10,8	1332/24,8	262/4,9	26/0,5	0/0	5374
Западная Африка, Субсахара	4427/65,7	1550/23	0/0	761/11,3	5/0,1	2/0	6743
Общее кол-во (без Океании)	83 413, 4/46,2	16 509/9,1	54 345/ 30,1	15 014,5/ 8,3	1496,3/ 0,8	9798,6/5,4	180 576,8

\* По данным: Nanaiah [et al.], 2013.

**Показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С  
в Российской Федерации (Чуланов [и др.], 2015)**

Показатель	2010 г. (интервал вариации)	2013 г. (95 % интервал вариации)
Число антиНСV случаев	5 861 000 (4 930 000—6 620 000)	6 373 000 (4 514 000—5 599 000)
Распространенность антиНСV, %	4,1 (3,4—4,6)	4,5 (3,2—4,6)
Число случаев вирусемии	4 162 800 (3 500 000—4 700 000)	4 525 000 (3 205 000—4 685 000)
Скорость вирусемии, %	71,0	71,0

Исследование распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, выполненное нами совместно с эпидемиологами, показало высокую частоту распространенности вирусного гепатита В у персонала отделений гемодиализа и отделений хирургического профиля — 27,5 и 15,1 на 1000 обследованных. Внедрение вакцинации против гепатита В уменьшило число носителей НВV. В хирургических и терапевтических отделениях наиболее высокий уровень распространенности антиНСV в 2005—2010 гг. составил  $9,4 \pm 1,75$  % на 1000 обследованных в хирургических отделениях и  $7,6 \pm 2,0$  % на 1000 персонала, соответственно в терапевтических отделениях. Эти данные свидетельствуют о высокой группе риска инфицированности НCV медицинских работников (Зуева, Рахманова [и др.], 2012).

## 2.4. Профилактика

Мероприятия, направленные на прерывание путей передачи, — такие же, как при НВV-инфекции. Доноров, у которых обнаружены антиНСV, отстраняют от донорства пожизненно. Вакцины против НCV не разработаны. Эффективность использования специфического иммуноглобулина изучается.

Профилактика гепатита С должна проводиться комплексно в отношении источников вируса, путей и факторов передачи, а также восприимчивого населения, включая лиц из групп риска. При получении экстренного извещения о случае гепатита С специалисты территориального органа, уполномоченного осуществлять

федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в течение 24 ч организуют проведение эпидемиологического расследования в детских организациях, медицинских организациях, оздоровительных организациях, учреждениях с круглосуточным пребыванием детей или взрослых, организациях коммунально-бытового назначения, оказывающих парикмахерские и косметические услуги, в немедицинских организациях, осуществляющих работу с кровью или ее компонентами (производство иммунобиологических препаратов и др.), при подозрении на профессиональное заражение при наличии соответствующих эпидемиологических показаний.

Необходимость проведения эпидемиологического обследования очага по месту жительства больного определяется специалистами территориального органа, уполномоченного осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

По результатам эпидемиологического обследования заполняется карта обследования или составляется акт, где дается заключение о причинах заболевания, возможных источниках инфекции, путях и факторах передачи, обусловивших возникновение заболевания. С учетом данных эпидемиологического обследования разрабатывается и реализуется комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, включающих информирование лиц с наличием маркеров инфицирования вирусом гепатита С и контактных с ними лиц о возможных путях и факторах передачи инфекции.

Гигиеническое воспитание населения является одним из основных методов профилактики гепатита С и предусматривает информирование населения о данном заболевании, мерах его неспецифической профилактики, методах диагностики, важности своевременного обследования, необходимости диспансерного наблюдения и лечения больных.

Гигиеническое воспитание населения проводится врачами медицинских организаций, специалистами органов, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, сотрудниками воспитательных и образовательных учреждений, представителями общественных организаций.

Информирование населения осуществляется с помощью листовок, плакатов, бюллетеней, а также в ходе консультирования больных и контактных лиц, в том числе с использованием средств

массовой информации и сети Интернет. Учебные программы организаций, осуществляющих образовательную деятельность, должны включать вопросы профилактики гепатита С.

## Литература к главе 2

1. *Виноградова Е. Н.* Вирусные гепатиты В и С: Проблемы диагностики и терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1997. — 40 с.
2. Вопросы эпидемиологии и моделирования ВИЧ-инфекции / под ред. Н. А. Белякова, В. В. Розенталя, В. В. Рассохина В. В. [и др.]. — СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 367 с.
3. *Голушов А. Т.* [и др.]. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила. — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. — 21 с.
4. *Дерябин П. Г., Шахгильдян И. В.* Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы // Изучение эволюции вирусов в рамках проблемы безопасности и социально значимых инфекций. — М., 2011. — С. 88—98.
5. *Ершова О. Н., Шахгильдян И. В.* Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 16—18.
6. *Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Гусев Д. А.* [и др.]. Вирусные гепатиты. — СПб. : Фолиант, 2011. — С. 304.
7. *Зуева Л. П., Рахманова А. Г., Колосовская Е. Н.* [и др.]. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах С.-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 2. — С. 41—45.
8. *Онищенко Г. Г., Шахгильдян И. В.* Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. — 2000. — № 1. — С. 50—55.
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 „Профилактика вирусного гепатита С“».
10. *Рахманова А. Г., Беляков Н. А., Виноградова Т. Н.* [и др.]. Развитие службы ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов в Санкт-Петербурге за 20 лет // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 7—15.
11. *Рахманова А. Г., Слепцова С. С., Жолобов В. Е.* Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2012. — № 3. — С. 56—61.

12. *Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Цинзерлинг В. А.* Хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге // Микробиология, эпидемиология и иммунология (ЖМЭИ). — 2013. — № 2. — С. 25—29.
13. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // МЗРФ. — 2013. — М. — С. 63.
14. *Шахгильдян И. В., Михайлов М. П., Онищенко Г. Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
15. *Юцук Н. Д., Знойко О. О., Климова Е. А.* Вирусные гепатиты. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 320.
16. *Юцук Н. Д., Знойко О. О., Якушечкина Н. А.* [и др.]. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 2. — С. 18—33.
17. *Яковлев А. А., Виноградова Е. Н., Рахманова А. Г.* Хронические вирусные гепатиты. — СПб. : Изд-во НИИХ СПбГУ. — 287 с.
18. *Chulanov V., Sagalova O., Blokhina N.* [et al.]. Forecasting the Disease Burden of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) in Russia // Journal of Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — S. 841.
19. *Messina J. P., Humphreys I., Flaxman A.* [et al.]. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. — 2015. — Jan. — Vol. 61(1). — P. 77—87.
20. *Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A. D.* [et al.]. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // Hepatology. — 2013. — Vol. 57. — P. 1333—1342.
21. *Saraswat V., Norris S., Rakhmanova A.* [et al.]. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries. — Vol. 2 // J. Viral. Hepat. — 2015. — Jan; 22 Suppl 1 : 6-25.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ, ИХ ФОРМЫ ТЕЧЕНИЯ

#### 3.1. Варианты и формы течения хронических вирусных гепатитов и цирроза печени

В соответствии с международными классификациями хронический гепатит — это самостоятельная форма заболевания с диффузным воспалительным процессом в печени длительностью более 6 мес. Вирусный гепатит С — это преимущественно хроническая форма болезни с длительным латентным, скрытым течением.

Диагноз «хронический гепатит» устанавливают по наличию в дебюте болезни острого гепатита, который нередко протекает в безжелтушной субклинической форме. Ввиду этого нередко начало болезни при ХГ носит ориентировочный характер, за исключением случаев четкого указания на дату переливания крови или серьезных инвазивных вмешательств.

Хронический гепатит как нозологическая форма (исключаются очаговые, гранулематозные гепатиты — спутники различных болезней) по морфологическим критериям традиционно подразделяли на: хронический персистирующий гепатит — ХПГ, хронический лобулярный гепатит — ХЛГ, хронический активный гепатит — ХАГ.

С появлением возможности определять маркеры репликации вируса гепатита В появились дополнительные критерии активности с выделением ХГ репликативного и нерепликативного вариантов.

С открытием HDV и HCV и др., являющихся: первый — всегда, остальные — нередко — микст-гепатитами, возникли сложности в представлении об активности патологического процесса и выделении репликативного варианта болезни. Вместе с тем эти данные подтвердили сформулированную нами концепцию о преимущественно вирусной этиологии хронических гепатитов практически у всех больных, за небольшим исключением, вне зависимости от наличия маркеров вируса, злоупотребления алкоголем, медикаментами, токсинами. В пользу этого свидетельствуют и новейшие

данные об открытии вирусов G и F, TTV и ожидаемых в ближайшие годы новых вирусов гепатита.

В 1974 г. в Акапулько, на конгрессе гепатологов, была принята новая классификация ХГ взамен и в дополнение к морфологической, выделяющей лишь ХПГ, ХЛГ и ХАГ. Впервые на первый план были поставлены этиологические критерии: вирусный, алкогольный, токсический, липоидный, врожденно метаболический с выделением синдромов: астеновегетативного, диспепсического, холестатического и «малой печеночной недостаточности» (табл. 3.1).

Таблица 3.1

### Классификация хронических гепатитов

J. de Groote, 1968, Классификация хронических гепатитов ХПГ, ХЛГ, ХАГ (ХЛГ был добавлен позже)

1974, Акапулько, Мексика (Международный конгресс гепатологов)

Этиология: вирусный, алкогольный, токсический гранулематозный, реактивный, липоидный, врожденно метаболический (гемохроматоз, дефицит  $\alpha_2$ -антитрипсина). Синдромы: астеновегетативный, диспепсический, холестатический, «малой печеночной недостаточности»

1994, Лос-Анджелес, США (международная группа экспертов по изучению болезней печени)

I. По этиологическому и патогенетическим критериям: хронические вирусные гепатиты В, С, D. Неопределенный хронический вирусный гепатит, криптогенный хронический гепатит, лекарственный гепатит, болезнь Вильсона, аутоиммунный (тип I\* — антиSMA и антиANA, тип II — антиLKM-1 и тип III — антиSLA позитивные и другие), лекарственный.

II. Степень активности: минимальная, слабо выраженная, умеренно выраженная, выраженная.

III. Стадии: 0 — без фиброза, 1 — слабовыраженный перипортальный фиброз, 2 — умеренный фиброз с портопортальными септами, 3 — выраженный фиброз с портоцентрными септами, 4 — цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности. При вирусных гепатитах выделяются: А — фаза репликации и Б — фаза интеграции

\* Аутоантитела — маркеры аутоиммунного синдрома и гепатита: AMA — антимитохондриальные антитела (антиM2 — средние темпы прогрессии ХГ, антиM 4, 6, 8 — прогрессирующие формы, антиM9 — наиболее доброкачественная форма ХГ); ANA — антиядерные антитела, наиболее характерны для ХВГ С, ALKM — антитела против микросом печени и почек: I типа, II типа и III типа — наиболее характерны для медикаментозного гепатита и гепатита С; ALM — антитела против мембран клеток печени; ALP — антитела против печени и поджелудочной железы; SLA — антитела против растворимого антигена печени; SMA — антитела против гладких мышц.

Несмотря на принятую международную классификацию, выделяющую алкогольный, липоидный ХГ, нами по-прежнему регистрировался хронический вирусный гепатит неverifiedфицированной этиологии, в том числе у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

В 1994 г., спустя почти 25 лет, в новой международной классификации (Лос-Анджелес, конгресс гастроэнтерологов) были впервые исключены из этиологических факторов хронического гепатита алкоголь и токсины, а термин «липоидный гепатит» был заменен на «аутоиммунный». Впервые был введен диагноз «неопределенный хронический вирусный гепатит» наряду с ХГ, вызываемым вирусами В, С, D. Согласно этой классификации, термины ХПГ, ХАГ и ХЛГ рекомендовалось использовать ограниченно, в особенности без этиологического фактора. Циррозы печени были включены в группу хронических гепатитов с использованием термина «вирусный гепатит с циррозом печени» (сравните: мы с 1973 г. устанавливали диагноз «хронический вирусный гепатит с циррозом печени», в цирротической стадии «неverifiedфицированный хронический вирусный гепатит»). Принципиально сначала ставить этиологический диагноз, например «хронический вирусный гепатит С», затем «с циррозом печени», тогда шифр по МКБ-10 будет В-18, а при постановке диагноза «цирроз печени» как осложненного хронического гепатита С — шифр К-74, и это уже общая группа цирроза.

При определении стадии заболевания рекомендовалось оценивать наличие портальной гипертензии и по результатам исследования биоптатов — присутствие и степень выраженности фиброза.

При этом классификация 1994 г. предусматривает оценку тяжести течения и прогноз ХГ с использованием комплекса показателей для уточнения этиологии, степени активности (тяжести) процесса на основе вирусологических, биохимических и морфологических данных (Desmet V. [et al.], 1994).

Последняя классификация хронических гепатитов имеет четкую этиологическую направленность, предусматривающую выделение не только роли в этиологии известных вирусов В, С, D, G, но и не определяемых, не открытых к настоящему времени. Вместе с тем неясно при этом, насколько целесообразно выделять неопределенный хронический вирусный гепатит и криптогенный хронический гепатит. С учетом преимущественно вирусной этиологии хронических гепатитов наиболее перспективно криптогенный гепатит рассматривать также, как неопределенный хронический вирусный гепатит, или, в нашей терминологии, употребляемой

с 1970-х гг., — хронический вирусный гепатит неverifiedированной этиологии.

Справедливо, что в новую классификацию не включены врожденные заболевания печени — гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гепатоцеребральная дистрофия, исключены реактивный и гранулематозные гепатиты, а также хронический алкогольный гепатит. С этим можно полностью согласиться. Однако морфологические критерии ХГ вызывают некоторые сомнения. По существу, ХГ с перипортальным фиброзом — это ранее именуемый ХПГ, с портоцентральным фиброзом — ХАГ, а стадия цирроза печени — это ХАГ с циррозом печени (активное воспаление на фоне перестройки архитектоники печени вследствие диффузного фиброза).

Следует особо остановиться на выделяемом в новой классификации аутоиммунном гепатите, который рассматривается как самостоятельная форма, не связанная с вирусами. Аутоиммунный гепатит определяется как антителозависимый клеточно-опосредованный процесс в печени неясной этиологии.

Целесообразно, на наш взгляд, включение и аутоиммунного гепатита, многих его субвариантов в хронический вирусный гепатит уточненной или неverifiedированной этиологии. Это оправдано исследованиями предыдущих и последних лет, показавших, что хронический вирусный гепатит — системное заболевание вследствие персистенции вирусов не только в гепатоцитах, но и в макрофагах, способствующих генерализации инфекции. HBsAg и HBeAb выявлены в клетках костного мозга, центральной нервной системы, поджелудочной железы, в почках и других органах. Для хронического гепатита В и С характерны внепеченочные и аутоиммунные проявления (см. табл. 3.1), а маркеры вирусов за счет аутоиммунных реакций могут не выявляться.

При хроническом гепатите С возможен аутоиммунный тиреоидит, лимфоцитарный сиалоаденит и различные кожные поражения, в том числе синдром Шегрена, криоглобулинемия.

Появившиеся возможности выявления не только серологических маркеров вирусов гепатитов В, С, D, но и данных о вирусемии с внедрением в практику полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили значительно повысить возможность этиологической верификации диагноза «хронический вирусный гепатит» с более точным выделением репликативных форм болезни. Так, по нашим данным (Городской гепатологический центр Санкт-Петербурга), из 1258 больных с хроническими гепатитами у 251 был установлен диагноз гепатит В (19,9 %), у 270 — гепатит С

(21,5), у остальных 713 — гепатит-микст В, С, D (56,7), а не верифицированный вирусными маркерами ХГ наблюдался лишь у 18 больных (1,4 %).

Такой высокий процент этиологической расшифровки диагноза «хронический вирусный гепатит» был возможен благодаря использованию в лабораторной диагностике конкурентных отечественных и импортных тест-систем, а также внедрению в практику ПЦР, по результатам которой устанавливался диагноз вирусного гепатита даже при отсутствии серологических маркеров.

Особое внимание привлекают хронические вирусные гепатиты смешанной этиологии, которые выявлялись нами в виде острой суперинфекции на фоне предшествующего заболевания, а также возможность одновременной репликативной вирусной инфекции. При этом отмечен потенцирующий эффект ассоциации HBV и HCV с высоким риском развития прогрессирующих форм хронического гепатита вплоть до развития цирротической стадии заболевания и гепатоцеллюлярной карциномы.

При смешанной инфекции HCV и HBV может наблюдаться монорепликация (Liaw [et al.], 1998) в различных сочетаниях: ингибирование репликации вируса гепатита В вирусом гепатита С и, напротив, репликации HCV вирусом гепатита В (Майер, 1999). Значит, последовательная или одновременная суммация патогенных воздействий HBV и HCV определяет неблагоприятный характер течения болезни.

Существенно выделение тяжелых и фульминантных форм вирусных гепатитов, их этиологии. Как показали результаты наших исследований, это преимущественно хронические микст-гепатиты с выраженной гипербилирубинемией и высоким уровнем активности АЛТ.

Гепатиты микст-этиологии создавали определенные сложности в установлении диагноза ведущей вирусной инфекции, являясь результатом в подавляющем большинстве случаев суперинфекции, реже — коинфекции с последовательной или одновременной активностью нескольких гепатотропных вирусов. В таких ситуациях устанавливался диагноз «хронический вирусный гепатит» с указанием в скобках его этиологии на каждый из периодов обследования в стационаре или поликлинике.

Предлагаемый нами для широкой клинической практики модифицированный вариант классификации хронических вирусных гепатитов предусматривает более четкое представление о тяжести хронического вирусного гепатита, стадии болезни.

## Классификация хронических вирусных гепатитов

(Рахманова [и др.], 2006)

I. Хронический вирусный гепатит В, С, D, (G), микст (устанавливается при наличии одновременной репликации двух вирусов, либо один из видов гепатита ставится в основной, второй — в сопутствующий).

II. Хронический вирусный гепатит неverifiedированной (неуточненной этиологии).

Фазы *verifiedированного* ХВГ: репликации, интеграции.

При *неverifiedированном* ХВГ — обострение и ремиссия.

*Степень активности*: минимальная, слабо выраженная, умеренно выраженная, выраженная.

*Ведущие синдромы*: цитолитический, холестатический, с бактериальными осложнениями.

III. *Стадии морфологических изменений*:

0 — без фиброза;

1 — слабо выраженный перипортальный фиброз;

2 — умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 — выраженный фиброз с портоцентрльными септами;

4 — хронический вирусный гепатит В, С, D или микст с циррозом печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

IV. Гепатоцеллюлярная карцинома (первичный рак печени).

В соответствии с нашими данными и длительной работой, позволяющей учитывать цирроз в исходе ХГС или ХГВ, число умерших больных, мы предлагаем внести ряд изменений в существующую классификацию ХГС по МКБ-10, добавив цирротическую стадию заболевания.

Предлагаем наш вариант:

в 18.2 — ХВГ С;

в 18.02 — ХВГ С в цирротической стадии (с циррозом печени);

в 18.8 — другой ХВГ;

в 18.9 — ХВГ в цирротической стадии, неуточненной этиологии;

в 18.3 — ХВГ В + С;

в 18.03 — ХВГ В + С в цирротической стадии (с циррозом печени) и исходом в гепатоцеллюлярную карциному.

О репликации HCV свидетельствуют выявление РНК HCV при ПЦР или косвенно иммуноблотинг, выявляющий весь спектр структурных (коровых) и неструктурных антител.

К сожалению, выявлять фазу репликации при хроническом неverifiedированном гепатите не представляется возможным, тем не менее как при хроническом verifiedированном гепатите, так и при неverifiedированном следует выделять степень активности, ведущий клинический синдром и дополнительные факторы, имеющие значение для характера проявлений ХГ и его терапии: холестаза, цитолиза и/или синдрома аутоиммунных проявлений в разных сочетаниях. Существенно выделять и хронический вирусный гепатит с бактериальными осложнениями как один из нередких этапов течения болезни в период обострений. При наличии хронического вирусного гепатита с циррозом печени целесообразно определять степень портальной гипертензии, главным образом по выраженности асцита: а) выявляемый лишь при ультразвуковом исследовании; б) клинически выраженный асцит, купируемый медикаментозной терапией; в) ригидный асцит.

Из приведенных статистических, вирусологических и серологических данных в сопоставлении с клинико-морфологическими сведениями следует, что ХВГ имеет большой спектр клинических проявлений, от стертых бессимптомных до фульминантных, смертельных, вирусная этиология которых может быть подтверждена комплексными серологическими и молекулярно-биологическими исследованиями примерно у 99 %, а при использовании рутинных серологических методов — только от 50 до 80 % больных.

При выделении синдромов и вариантов течения ХВГ для оценки степени тяжести и прогноза течения болезни дифференцированно для каждого из вариантов нами представлены градации выраженности изменений комплекса лабораторных показателей (табл. 3.2).

При преобладании холестатического синдрома ХГ наиболее значимыми для тяжести состояния являются степень билирубинемии и уровень повышения маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, ГГТ и 5-нуклеотидазы (5-НУК) и из клинических — зуд кожи, диспепсические проявления. Для цитолитического варианта ХГ — синдром малой или выраженной печеночной недостаточности (энцефалопатии), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), степень снижения протромбинового индекса, альбумино-гамма-глобулинового коэффициента — К (в норме альбумины составляют около 60 %, а гамма-глобулины — 20 %,  $K = 3,0$ ).

**Оценка тяжести течения хронического вирусного гепатита  
с преобладанием холестатического синдрома  
(основной симптомокомплекс) (Рахманова [и др.], 2006)**

Степень тяжести в баллах	Зуд кожи	Уровень билирубинемии, мкмоль/л (норма — до 20)	Активность ГТ, ед. (норма — до 80)	Активность щелочной фосфатазы, ед. (норма — 1,6)	5-НУК, ед. (норма — до 100)	Активность АЛТ, ммоль/ч·л (норма — до 0,8)
I	+	Ниже 100	Ниже 100	Ниже 15	100—200	В 2 раза выше нормы
II	++	100—200	100—300	15—30	200—100	В 3—5 раз выше нормы
III	+++	Выше 200	Выше 300	Выше 30,0	Выше 1000	Более чем в 5 раз выше нормы

Для аутоиммунного ХГ характерны наряду с астеновегетативным синдромом, внепеченочными знаками, артралгиями такие проявления, как дерматомиозит, патология почек, другая внепеченочная органная патология, синдромы Рейно, Шегрена, наличие различного рода аутоантител, а из биохимических показателей — степень снижения альбумино-гаммаглобулинового коэффициента, степень повышения активности АЛТ. Аутоиммунный гепатит — это, как правило, многосистемное заболевание.

Для диагноза ХВГ с циррозом печени важны результаты биопсии и/или ультразвуковой томографии; признаки портальной гипертензии (диаметр воротной вены более 15 мм с наличием или отсутствием асцита), клинически выраженный асцит, купируемый медикаментозно и ригидный.

При использовании таблиц суммируются симптомы и выставляется суммарная степень тяжести. Например, симптомы заболевания оцениваются больным и врачом в 2 балла, а данные лабораторных исследований — в 3 балла. Суммарная степень тяжести — 5 баллов и т. д. (табл. 3.3, 3.4).

Имея четкие критерии оценки степени тяжести, можно адекватно оценить эффективность любых способов терапии. При этом заключительная оценка эффективности лечения дается на основании серологических и вирусологических данных, т. е. приостановления репликации вирусов гепатита В, С, D при верифицированных формах ХВГ.

**Оценка тяжести течения хронического вирусного гепатита  
с преобладанием цитолитического синдрома  
(основной симптомокомплекс) (Рахманова [и др.], 2006)**

Степень тяжести в баллах	Печеночная энцефалопатия	Активность АЛТ	Альбумино-гаммаглобулиновый коэффициент (норма — 3,0)	Протромбиновый индекс
I	Нет	В 2 раза выше нормы	2,5	Выше 60
II	+	В 3—4 раза выше нормы	2,4—2,0	60—50
III	++	Более чем в 5 раз выше нормы	Ниже 2,0	Ниже 50

Таблица 3.4

**Оценка тяжести течения хронического вирусного гепатита  
с аутоиммунным синдромом (основной симптомокомплекс)  
(Рахманова [и др.], 2006)**

Степень тяжести в баллах	Астено-вегетативный синдром	Артралгии	Внепеченочные проявления	АЛТ	Ab* к гладкой мускулатуре	Ab к печеночным клеткам	Альбумино-гаммаглобулиновый коэффициент
I	+	±	+	В 2 раза выше нормы	+	+	2,5
II	++	++	++	В 3—5 раз выше нормы	++	++	2,4—2,0
III	+++	+++	+++	Более чем в 5 раз выше нормы	+++	+++	Ниже 2,0

\* Ab — антитела.

При наличии у больного хронического вирусного гепатита с циррозом печени со стойкой, не купируемой лечебными средствами портальной гипертензией учитывается шкала Карновского, а в диагнозе указывается «хронический вирусный гепатит с циррозом печени (цирротическая стадия), верифицированные гепатиты В, D, С, моно- и микст или неверифицированной этиологии».

Количественная градация клинико-лабораторных данных может существенно улучшить прогноз, оценку тяжести и эффективности терапии хронических вирусных гепатитов.

Цирротическая стадия хронического гепатита характеризуется патологической реконструкцией дольковой структуры печени с наличием атопических регенераторных узлов паренхимы, с одной стороны, и соединительных септ, соединяющих портальные поля и центральные вены долек, — с другой. Основными клиническими проявлениями морфологической сущности цирротической стадии болезни являются синдром интоксикации, гепатомегалия и портальная гипертензия разной степени выраженности.

Прогрессирование цирротических изменений в печени определяется некрозом гепатоцитов, регенерацией, воспалительной реакцией и фиброзом, тесно взаимообусловленных этиологическим фактором (вирусом), а также, возможно, дополнительными кофакторами (коинфекцией, различного рода перегрузками, в том числе алкоголем и пр.). Некроз гепатоцитов стимулирует регенерацию печени с образованием псевдодоек — участков печеночной паренхимы, лишенных радиальной ориентации печеночно-клеточных участков к центральной вене, а по периферии отсутствуют портальные вены. Параллельно с регенерацией гепатоцитов, выявлением псевдодоек для цирротических изменений характерна пролиферация желчных протоков.

Некроз гепатоцитов стимулирует воспалительные реакции, появляются воспалительные инфильтраты, определяющие прогрессирование патологического процесса. Воспалительная реакция, степень ее выраженности — основной показатель прогрессии хронического гепатита в цирротической стадии. Иницирует воспаление этиологический фактор. Таким образом, цирротические изменения (перестройка структуры печени) идут на фоне активного воспаления и регенерации, что обосновывает терминологию — хронический гепатит с циррозом печени или хронический гепатит в цирротической стадии.

Портальная гипертензия — синдром, возникающий при затруднении кровотока в системе воротной вены. Различают три формы портальной гипертензии: внутripеченочную, внепеченочную и смешанную (рис. 3.1). При хроническом гепатите в цирротической стадии нарушение архитектоники печени, разрастание соединительной ткани, а также атопические участки регенерации, окружая дольки, оттесняют разветвления воротной вены от печеночных клеток. Это является причиной сдавления мельчайших



Рис. 3.1. Возможные механизмы развития асцита при циррозе печени (Шерлок, Дули, 1999)

венозных сосудов, деформации портальной системы и частичной облитерации венул. Возникают артериовенозные анастомозы, через которые сбрасывается артериальная кровь в воротную вену, и наоборот. Застой крови, облитерация венул повышают давление в портальной системе, развиваются венозные коллатерали, через которые оттекает кровь, минуя печень, в сосуды верхней или

нижней полой вены. Следовательно, синдром портальной гипертензии, присущий цирротической стадии хронического гепатита, имеет преимущественно внутрипеченочный характер.

В начальных стадиях портальной гипертензии возникает синдром астеновегетативных и диспепсических проявлений, наряду с гепатомегалией появляется спленомегалия, венозный рисунок на поверхности живота.

С портальной гипертензией связано преимущественное накопление жидкости в брюшной полости. Появление асцита у больных циррозом печени сопровождается выраженной задержкой натрия. Задержка натрия — это скорее причина, чем следствие асцита. Она предшествует накоплению асцитической жидкости и является на ранних этапах результатом блокады венозного оттока из печени и первичной вазодилатации. Синусоидальная портальная гипертензия тесно связана как с экскрецией натрия с мочой, так и с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Она приводит к усилению продукции лимфы в печени. Лимфа из сосудов печени пропотевает в брюшную полость, и устанавливается динамическое равновесие с процессом всасывания ее в кишечные капилляры. Общее количество белка в асцитической жидкости ниже, чем в плазме, но соотношение белковых фракций не изменяется.

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно в течение нескольких месяцев, сопровождаясь метеоризмом. Внезапное появление асцита наблюдается при печеночной недостаточности, развившейся в результате кровотечения, шока, инфекции или алкогольного эксцесса. Это может быть связано с падением уровня альбумина в крови и уменьшением количества внутрисосудистой жидкости. У больных с низким уровнем альбумина в сыворотке резкое нарастание асцита может быть вызвано закупоркой воротной вены.

Шунтирование крови в обход паренхимы печени означает ее частичное временное или стабильное полное отключение, что приводит к кишечной бактериемии, развитию бактериального перитонита и/или сепсиса, дисбактериозу, эрозиям слизистой желудочно-кишечного тракта. Возникает эндотоксинемия с накоплением фенольных соединений, вызывающих печеночную энцефалопатию. Нарушается инактивация в печени биологически активных веществ, гормонов (альдостерона, эстрогенов, гистамина).

Одним из признаков портальной гипертензии являются варикозно расширенные вены пищевода и желудка, что обнаруживается рентгенологически и эндоскопически.

До недавнего времени считалось, что цирроз печени — необратимый процесс. Однако в последние годы показано, что после воздействия на основной этиологический фактор — вирус и снижения его активности наступает выраженная регенерация печеночных клеток.

Согласно морфологической классификации циррозов печени выделяются микронодулярный (портальный) и макронодулярный (постнекротический) циррозы печени и смешанные варианты.

Термины «портальный» и «постнекротический цирроз печени», используемые ранее, не удовлетворяют современным представлениям, ибо отражают не сущности морфологических изменений печени, а лишь пути их развития. В настоящее время наиболее приемлемой является международная классификация, которая выделяет микронодулярный цирроз (узелки, нодулы диаметром 1—3 мм, формирующие ложные дольки, нарушающие архитектуру органа) и макронодулярный цирроз (узелки более 5 см с нарушением нормального долькового строения печеночной паренхимы).

Однако в результате регенераторной пролиферации гепатоцитов узелков и развивающейся внутридольковой стромы как при микронодулярном, так и макронодулярном циррозе могут выявляться различного размера узелки, а также пересекающие паренхиму печени септы. При этом нет корреляции между видом цирроза и клиникой болезни. Ввиду этого наиболее перспективна классификация хронических гепатитов 1994 г., рассматривающая цирроз как стадию хронического гепатита.

При этом особого выделения заслуживает «холестатический цирротический гепатит».

Хронический холестатический гепатит в цирротической стадии (билиарный цирроз, по старой классификации) обусловлен деструктивным асептическим холангитом, холестазом. Повреждения эпителия желчных протоков вызывает поступление желчи в окружающее пространство. Желчные кислоты повреждают гепатоциты, способствуют образованию фибриновых волокон, замыкается порочный круг. Повреждение гепатоцитов нарушает метаболизм желчных кислот, идет усиленный синтез малогидроксилированных кислот, которые усугубляют дегенеративные изменения гепатоцитов. Одно из основных морфологических проявлений холестатического гепатита — перидуктулярный фиброз, который постепенно расщепляет дольки соединительно-тканевыми септами, способствуя медленному развитию цирротических изменений, т. е. перестройки архитектуры печени. Для хронического холестати-

ческого гепатита характерна малая выраженность портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

По современной классификации характерным считается выделение четырех стадий «холестатического цирротического гепатита»: 1) деструктивный холангит; 2) пролиферация желчных канальцев и перидуктулярный фиброз; 3) формирование коллагеновых и соединительных септ; 4) фиброз портальных и перипортальных отделов долек. Однако при этом не происходит диффузное поражение печени, что затрудняет оценку данных пункционной биопсии и объясняет малую выраженность портальной гипертензии и печеночной недостаточности. При характеристике гистологии печени отмечается сходство билиарного цирроза с ХАГ с мультилобулярными некрозами и указывается, что термин «первичный билиарный цирроз» сохраняется лишь благодаря своей популярности.

Клинически хронический холестатический гепатит в цирротической стадии характеризуется медленным течением с нарастанием слабо выраженной желтушности покровов и при этом интенсивным кожным зудом, ксантомами и ксантеллазмами. Раньше всего ксантомы появляются у внутренних углов глаз, затем на ладонях, туловище. Появление ксантоматозных образований наблюдается в нервных стволах (периферическая невропатия), костях (демиелинизация костей, сдавление позвонков, полосы просветления в костях таза). Появляются боли в костях, патологические переломы, выпадают зубы. Возможно, наоборот, появление гипертрофических остеоартропатий в области лодыжек и запястий, которые припухают и болезненны. При лабораторном исследовании выявляются анемия, ускоренная СОЭ. Повышается активность щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, холестерина, увеличение жирных кислот, гиперкупремия, гипербилирубинемия. Характерно появление антимитохондриальных антител. Развивающийся в связи с мальабсорбцией дефицит жирорастворимых витаминов проявляется кровоточивостью, ухудшением ночного зрения.

Причиной наиболее тяжелого течения вирусных гепатитов со смертельными исходами является преимущественно хронический микст-гепатит, в том числе в цирротической стадии, с наличием маркеров вирусной репликации, что позволяет рассматривать активность вирусов как превалирующую причину смертельного обострения. Это побуждает к использованию противовирусных препаратов, подавляющих микст-репликацию.

Кофакторами прогрессирования HAV-инфекции с развитием фульминантных форм болезни являются одновременные репликативные HBV- и/или HCV-инфекции, манифестация и активизация которых происходит параллельно с суперинфекцией HAV. В то же время, как мы показали ранее, у носителей HBsAg присоединение гепатита А способствует развитию и/или манифестации хронического гепатита.

Существенную роль в развитии прогрессирующих смертельных форм болезни как при острых, так и хронических гепатитах, играет сочетанная микст-вирусная (А, В, С, D) инфекция, прева-лирование каждой из которых установить сложно даже при использовании молекулярно-биологических методов исследования, констатирующих вирусную инфекцию.

В то же время можно утверждать, что наличие одновременной репликации двух гепатотропных вирусов и их кумулирующее воздействие приводит к неблагоприятному исходу болезни.

При этом возникала необходимость подтверждения наличия не только вирусной репликации (репликативная форма ХГ), но и степени выраженности ведущего синдрома болезни. Необходимо также учесть, что ХГ может иметь в дебюте длительное скрытое вялотекущее течение со скудной клинической симптоматикой, выявляться нередко впервые в стадии обострения, суперинфицирования либо иных причин.

### **3.2. Внепеченочные проявления и нейропсихические расстройства при хронических вирусных гепатитах**

Наши многочисленные исследования, проводимые в течение длительного времени по диагностике и лечению хронического гепатита в цирротической стадии, позволили сформулировать идею об объединении позиций по системной патологии печени, в которой присутствует не только печень, но и другие органы. При этом вирусная инфекция является движущей силой в развитии многогранных системных поражений организма, обусловленных вирусной репликацией, включая развитие неалкогольного стеатогепатита и аутоиммунных поражений печени. Это явилось для нас основой для совершенствования классификации заболеваний печени, включая цирроз-рак, и выделения ведущих звеньев патогенеза, диагностики и лечения. Мы часто встречаем пациентов, у которых на фоне полного благополучия при эффективной противовирусной терапии возникают отдаленные последствия,

способствующие развитию рецидивов и внезапного ухудшения состояния пациентов.

По многим аспектам неалкогольный жировой гепатоз печени встречается достаточно часто. Наблюдаемые авторами пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имели одинаковую инвазивную и неинвазивную этиологию. В противоположность HCV, лечение было успешным, когда назначалась комбинированная терапия, которая была более эффективна. Причина неалкогольного поражения печени не является полностью изученной. Она может быть связана с вирусными гепатитами, осложнениями диабета, поэтому данное заболевание остается без должного внимания врачей. На рис. 3.2 приведена схема патогенеза неалкогольного поражения печени и мишени фармакологического воздействия.

Особо следует остановиться на внепеченочных проявлениях, которые связаны с поражением HCV-инфекцией других органов. Доказательством этого могут служить факты выявления репликации вируса в клетках крови, костного мозга, в клетках печени, поджелудочной железе и др. Доказана их лимфотропность и способность поражать костный мозг. Полученные данные при HCV, HBV и HDV позволили сформулировать нашу точку зрения на гепатит

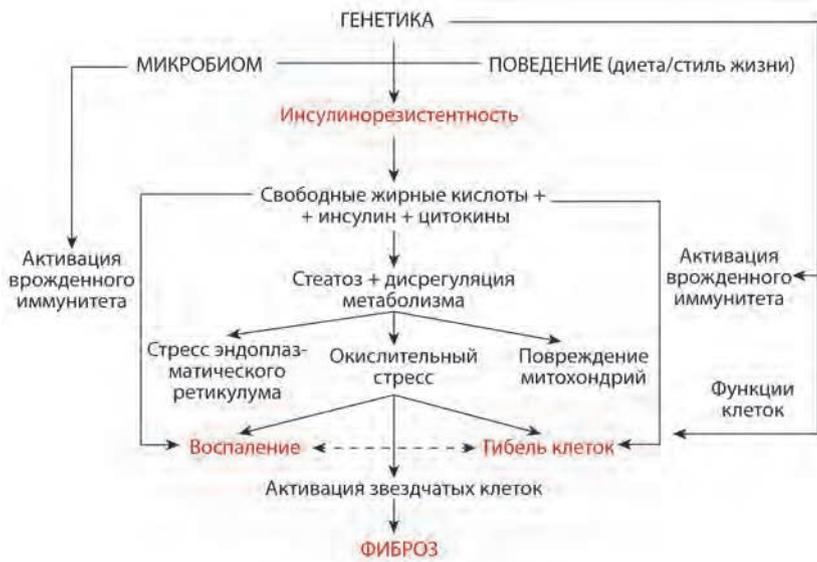


Рис. 3.2. Схема патогенеза неалкогольного стеатогепатита и фармакологические мишени (Ratziu [et al.], 2015)

как генерализованную инфекцию. Позиция при открытии репликации HCV и HBV в разных органах принадлежит ряду ученых. Этими авторами показан неоднородный характер заболевания и возможность его манифестации во многих органах с развитием кожного некротизирующего васкулита, поздней кожной порфирии, нейромышечных и суставных проявлений, а также другие изменения (табл. 3.5).

Таблица 3.5

### Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита

Состояние	Гепатит В	Гепатит С
Узелковый периартериит	+	+
Гломерулонефрит	+	+
Криоглобулинемия	+	+
Кожные поражения	?	+

По данным отечественных исследователей Свешниковой [и др.] (2007) и Гайфуллиной [и др.] (2012), а также зарубежных авторов еще в прошлом столетии и в настоящее время была показана роль сочетанной противовирусной терапии многих заболеваний. Мы отталкиваемся от данных последних лет, которые указывают на развитие внепеченочных поражений организма при гепатитах В и С, сформулировав при этом подходы при лечении таких заболеваний (Hsu [et al.], 2015).

После проникновения в организм человека HCV, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах. Некоторая часть вирусов, по современным представлениям, может реплицироваться, как и при HBV, в клетках СМФ, в частности в мононуклеарных клетках периферической крови.

Однако HCV обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию. Так, в острой стадии гепатита С сероконверсия возникает на 1—2 мес. позже появления признаков цитолиза гепатоцитов (повышения активности АЛТ). Лишь через 2—10 нед. от начала заболевания в крови больных начинают определяться антитела к ядерному (*core*) антигену классов М, затем G. Однако антитела обладают слабым вируснейтрализующим действием. Антитела к неструктурным белкам HCV в острой фазе инфекции обычно не выявляют. Зато в крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации — в хронической)

определяется присутствие РНК вируса. Устойчивость HCV к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к «ускользанию» из-под иммунологического надзора. Одним из механизмов этого является репликация HCV с высоким уровнем мутаций, что определяет присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса (квазиразновидности). Таким образом, слабость иммунного реагирования и высокая мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают значительный хронический потенциал этого заболевания.

Кроме того, имеются данные, что у 11 % больных, которые соответствуют критериям аутоиммунного гепатита и не отвечают на иммуно-супрессивную терапию или у которых развивается рецидив после отмены кортикостероидов, наблюдается положительный результат ПЦР на РНК HCV, что дает основание рассматривать их как больных вирусным гепатитом С с аутоиммунной компонентой.

Гепатит С рассматривается как системное заболевание из-за участия других органов и тканей одновременно с печенью. Среди внепеченочных проявлений нервно-психические расстройства зарегистрированы у 50 % больных с хронической HCV-инфекцией. Центральная и периферическая нервная система могут быть связаны с широким спектром клинических проявлений. Основные HCV-ассоциированные неврологические признаки включают цереброваскулярные нарушения, энцефалопатию, миелит, энцефаломиелит и когнитивные нарушения, в то время как «мозговой туман», депрессия, тревога, усталость находятся в верхней части списка психических расстройств. Кроме того, HCV-инфекции вызывают как двигательную, так и сенсорную периферическую нейропатию в сочетании с криоглобулинемией. Недавно наличие HCV-инфекции было признано независимым фактором риска инсульта. Эти внепеченочные проявления не зависят от тяжести основного хронического заболевания печени и печеночной энцефалопатии. Мозг является подходящим органом для репликации HCV, где вирус может напрямую оказывать нейротоксическое действие (Laskus [et al.], 2005; Wilkinson [et al.], 2009).

Другие механизмы, предложенные для объяснения патогенеза нервно-психических расстройств при хронической HCV-инфекции, включают нарушение метаболических путей инфицированных клеток, изменения нейротрансмиттерных схем, аутоиммунных расстройств и локального или системного воспаления. Уменьшение неврологической и психиатрической симптоматики у пациентов,

достигших устойчивого вирусологического ответа после лечения интерфероном, косвенно доказывает участие HCV в развитии neuropsychических расстройств. Об этом имеются исследования о нарушении нейрофизиологических и когнитивных функций у пациентов HCV- и HBV-инфекцией (Hala [et al.], 2013). Однако специальные исследования, полная оценка влияния HCV-инфекции и противовирусных средств лечения и взаимосвязь с neuropsychическими расстройствами и клиническими проявлениями болезни до конца не выяснены. Мы полагаем, что изучение HCV- и HBV-инфекции у больных Вилюйским энцефалитом поможет выявить роль HCV и HBV в развитии neuropsychических расстройств.

Нами совместно с специалистами из Республики Саха (Якутия) — профессором С. Н. Семеновым и доктором С. Г. Никитиной впервые была показана роль HCV и HBV в развитии патологических изменений в печени у больных с Вилюйским энцефалитом.

Несмотря на то что HCV и HBV являются нейротропными и повреждают клетки нейроглии, особая роль принадлежит HCV, который ассоциируется с хронической нейроинвазией (Рахманова [и др.], 2006). Идентификация РНК HCV была показана в микроглии мозга, макрофагах и астроцитах у больных HCV (Wilkinson [et al.], 2009). Описаны случаи вирусного энцефалита, при котором РНК HCV обнаруживалась в клетках головного мозга. Эти данные подтверждают тот факт, что HCV-нейроинвазия индуцирует церебральную дисфункцию, которая подтверждается лабораторными методами (Seifert [et al.], 2008).

При обследовании на маркеры HCV, HBV и HDV у населения вилюйской группы улусов Республики Саха (Якутия) в рамках экспедиционного выезда специалистов было обследовано 1128 чел. из 35 улусов, где в основном проживают якуты. Только в 3,0—4,3 % выявлялся HBsAg и антиHCV (табл. 3.6).

В Республике Саха (Якутия), в зоне распространения Вилюйского энцефалита, с учетом данных, полученных в последнее десятилетие, у больных с Вилюйским энцефалитом были выявлены маркеры HCV- и HBV-инфекции в 17,6 % (антиHCV) и 81,8 % (антиHBc) случаев, соответственно. Приведенные данные являются основой для наших дальнейших исследований по выявлению клинических форм заболевания.

На рис. 3.3 приведены факторы, которые ассоциируются с HCV-инфекцией и вносят вклад в хроническое воспаление, а также в печеночные и во внепеченочные проявления инфекции, включая неврологические и когнитивные нарушения.

**Выявление маркеров гепатитов С и В среди обследованного населения вилюйской группы улусов**  
(по данным Семенова и Никитиной, 2015)

Маркеры вирусных гепатитов		Больные с ВЭ		Больные с ДЭ		Контрольная группа (население Якутии)	
		Абс. 90	%	Абс. 235	%	Абс. 14 279	%
HBsAg	Полож.	5	14,7	4	4,5	524	5,7
	Отриц.	29	85,3	84	95,5	8643	94,3
Суммарный антиНВс	Полож.	<b>18</b>	<b>81,8</b>	<b>42</b>	<b>60,9</b>	163	15,9
	Отриц.	4	18,2	27	39,1	857	84,1
АнтиНСV	Полож.	6	17,6	2	2,6	92	2,3
	Отриц.	28	82,4	76	97,4	4000	97,7



*Рис. 3.3.* Факторы, которые ассоциируются с НСV-инфекцией и вносят вклад в хроническое воспаление, а также в печеночные и во внепеченочные проявления инфекции, включая неврологические и когнитивные нарушения (Zampino [et al.], 2013)

Приведенные нами данные о патологии центральной нервной системы и других внепеченочных локализациях дают основание рассматривать хронический вирусный гепатит С как многокомпонентную инфекцию, которая вносит существенный системный вклад в патологию других органов. Эти данные важны для противовирусной терапии, ибо в связи с множественными внепеченочными нарушениями больным нередко отказывают в проведении противовирусной терапии.

### **3.3. Морфологическая оценка активности некровоспалительных процессов при вирусных гепатитах**

#### ***Выявление некровоспалительных реакций***

АнтиНСV — первая линия диагноза НCV-инфекции — скрининговый тест.

В случаях подозрения на острый гепатит С у иммуносупрессивных лиц проводят первично антиНСV и далее определяют НCV РНК чувствительным методом.

АнтиНСV определяют качественно и количественно НCV РНК.

АнтиНСV+ и негативная РНК НCV при отсутствии клинико-биохимических данных, в соответствии с рекомендациями СанПин 2013 г., требуется повторить исследования через 3—6 мес. для подтверждения инфекции или выздоровления, и через 2 года возможно снятие с учета.

Пункционная биопсия печени (ПБП) — наиболее надежный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов ХГС. ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений. Это лучший стандарт морфологической диагностики хронических гепатитов.

При выполнении биопсии необходимо соблюдать следующие условия:

— всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ брюшной полости. Это позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем;

— в течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (протромбиновый индекс);

— перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения;

— после проведения биопсии необходимо активное наблюдение пациентов в течение 8 ч и ночи после манипуляции, которое должно проводиться в условиях медицинского учреждения;

— оценка результатов ПБП проводится с использованием полуколичественных шкал описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, Metavir).

### ***Степени фиброза печени***

Фиброз печени имеет 5 степеней, или стадий: F0, F1, F2, F3, F4 (цирроз). При вирусном гепатите С в среднем они сменяются через каждые 5 лет, однако на поздних стадиях скорость развития заболевания увеличивается. Определить его степень реально — наиболее эффективным считается метод пункциональной биопсии печени, который можно повторить спустя 3—5 лет после первичной процедуры для получения более точных результатов.

### ***Прогрессирование фиброза***

Скорость развития фиброза зависит от многих факторов и заметно отличается у разных пациентов. Главным образом его прогрессирование определяется интенсивностью воспалительного процесса в печени. Однако значительное влияние могут оказать и такие факторы, как:

— инфицирование в старшем возрасте (в то же время прямой связи между вирусной нагрузкой и скоростью развития фиброгенеза пока не обнаружено);

— мужской пол;

— злоупотребление алкоголем;

— ослабленность иммунитета;

— жировая дистрофия печени;

— ожирение;

— диабет;

— высокий уровень АЛТ (аланин-аминотрансферазы — фермента, находящегося главным образом в печени и почках и участвующего в метаболизме аминокислот).

### ***Неинвазивная диагностика фиброза***

Доказана диагностическая точность эластографии (эластометрии) и фибротеста в неинвазивной оценке стадий фиброза печени [10; 17; 18; 30; 32; 33].

*Эластография* — исследование проводится на аппарате «Фиброскан» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени

за счет генерирования вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза печени (F0—F4) у больных ХГС.

*К преимуществам метода относятся:* неинвазивность, больший, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100—200 раз), быстрота и удобство применения, немедленный результат, повторное применение для мониторинга эффективности терапии.

При проведении эластографии учитывают уровень кПа. Наряду с этим используют методы фибромакса и фибротеста.

Несмотря на наличие выраженного фиброза, который регулируется макрофагами, он носит обратимый характер. При адекватной терапии фиброз печени может уменьшаться. В связи с этим крайне необходимым является определение степени фиброза и наблюдение за его динамикой в ходе терапии.

На рис. 3.4 показано взаимодействие между макрофагами и звездчатыми клетками печени при прогрессии и регрессии фиброза. Острое или хроническое повреждение гепатоцитов вызывает накопление воспалительных макрофагов (Ly6Chi) в печени. Активированные макрофаги Ly6Chi при хроническом повреждении печени являются движущей силой с помощью растворимых факторов, например: фактора роста, цитокинов и хемокинов, чтобы вызвать переход покоящихся звездчатых клеток в активированные. Миофибробласты непрерывно синтезируют внеклеточный матрикс, ведущий к образованию рубцов печени. Если хроническое повреждение печени может быть остановлено, например, путем устранения HCV, то макрофаги изменяют их фенотип от воспалительных к фенотипу Ly6Clow, способствующему разрешению фиброза. Макрофаги Ly6Clow теряют способность стимулировать и поддерживать фенотип миофибробластов. Как следствие, миофибробласты либо превращаются в звездчатые клетки, либо погибают путем апоптоза. Затем постепенно замедляется продукция внеклеточного матрикса.

В сложных случаях необходимо проведение исследования печени с помощью компьютерной томографии. О лечении асцита и расширенных эктопических вен пищевода при вирусных гепатитах будет сказано в следующей главе, которую представят хирурги.

Фибромакс и фибротест — одни из наиболее достоверных тестов, требующих для своей оценки комплексы биохимических, параметрических критериев, позволяющих оценить степень некроза, воспалительные изменения печени, связанные со стеатогепатозом алкогольной и неалкогольной этиологии.

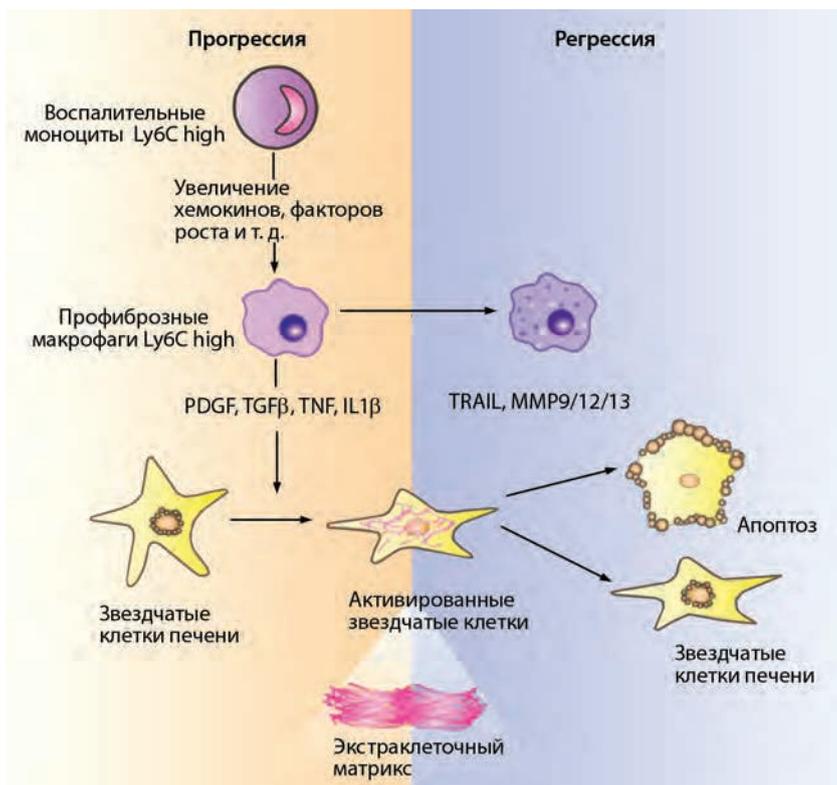


Рис. 3.4. Роль макрофагов в прогрессии и регрессии фиброза печени: PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGFβ — трансформирующий фактор роста β; TNF — фактор некроза опухоли, IL-β — интерлейкин 1β; TRAIL — цитокин семейства факторов некроза опухоли; MMP9/12/13 — матриксные металлопептидазы

Наиболее информативным является комбинированное исследование, включающее фибромакс и фибротест, а также пункционную биопсию печени, которые дают наиболее достоверную оценку клинико-морфологических показателей фиброза печени (табл. 3.7; 3.8).

Наиболее информативным тестом является пункционная биопсия печени, которая дает полноценный ответ на все параметры изменения печени. Однако она имеет свои недостатки, так как делается из небольшого кусочка печени и носит инвазивный характер, поэтому мы отдаем предпочтение комбинированному подходу, включающему фиброскан и фибротест.

**Морфологическая диагностика степени  
некрвоспалительной активности гепатита**

Диагноз гистологический	Шкалы для оценки степени фиброза		
	Metavir	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0—3	0—3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4—5	4—6
ХГ умеренной активности	A2	6—9	7—9
ХГ выраженной активности	A3	10—12	10—15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13—18	16—18

**Морфологическая диагностика стадии заболевания печени  
(выраженности фиброза)**

Диагноз гистологический	Шкалы для оценки степени фиброза		
	Metavir	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз (А)	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз (В)	F4	4	6

Более подробную информацию можно получить из «Рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» (Москва, 2014), подготовленных рабочей группой Минздрава России и авторским коллективом в следующем составе: В. Т. Ивашкин, Н. Д. Юшук, Е. А. Климова, М. В. Маевская, О. О. Знойко, С. Л. Максимов, И. В. Маев, Ч. С. Павлов, Н. А. Малышев, Н. П. Блохина, И. Г. Никитин, М. И. Михайлов, Г. М. Кожевникова, Ю. В. Лобзин, А. Г. Рахманова, К. В. Жданов, В. П. Чуланов, И. В. Шахгильдян, П. В. Богомолов, Я. Г. Мойсюк, А. В. Чжао, О. И. Андреева.

### 3.4. Оккультные гепатиты В и С, их взаимосвязь и необходимость противовирусной терапии для предотвращения развития цирроза-рака печени

Оккультную HCV-инфекцию описывают как инфекцию HCV, при которой антиHCV и РНК HCV отрицательны в сыворотке крови, но при этом активность печеночных ферментов повышена, а РНК HCV обнаруживается в печени и мононуклеарных клетках крови (Carreco [et al.], 2015).

Выделяют два вида оккультной HCV-инфекции: серонегативную (антиHCV и РНК HCV отрицательны в сыворотке крови) и серопозитивную (антиHCV положительна, а РНК HCV отрицательна в сыворотке крови). Существование серонегативной оккультной HCV-инфекции показано для различных генотипов HCV генотипы 1—4. Следует отметить, что серонегативная оккультная HCV-инфекция связана с криптогенным хроническим циррозом печени и гепатитом и может участвовать в развитии ГЦК. Кроме того, серонегативная оккультная HCV-инфекция может усиливать гистологические повреждения печени при хронической HBV-инфекции и HIV. Серонегативная оккультная HCV-инфекция обнаруживается у пациентов с гематологическими заболеваниями, гломерулонефритом, также и среди здоровых индивидуумов и потребителей инъекционных наркотиков. В публикациях ряда авторов указывается на потенциальную контагиозность носителей серонегативной оккультной HCV-инфекции для членов семьи, сексуальных партнеров и при трансплантации печени (Castillo [et al.], 2015).

В развитии оккультного гепатита С выделяют патогенетические пути, определяемые генетическими, иммунологическими и другими особенностями организма пациента и молекулярной структурой самого вируса. К особенностям организма относится иммунный ответ, который характеризуется изменением уровней подтипов CD4 Т-клеток — снижением числа клеток Th-1 и повышением числа клеток Th-2 в ответ на инфицирование HCV, наличием полиморфизмов гена IL28B.

Установлено, что после противовирусной терапии риск развития оккультного гепатита С выше у пациентов с циррозом (Pham [et al.], 2009; Angulo [et al.], 2013; Zhang [et al.], 2014). К особенностям HCV относятся мутации вируса и квазивиды вируса, которые способны инфицировать другие органы, помимо печени (например, наличие полиморфизмов гена E2 HCV), наличие квазивидов вируса с пониженным репликативным потенциалом, которые

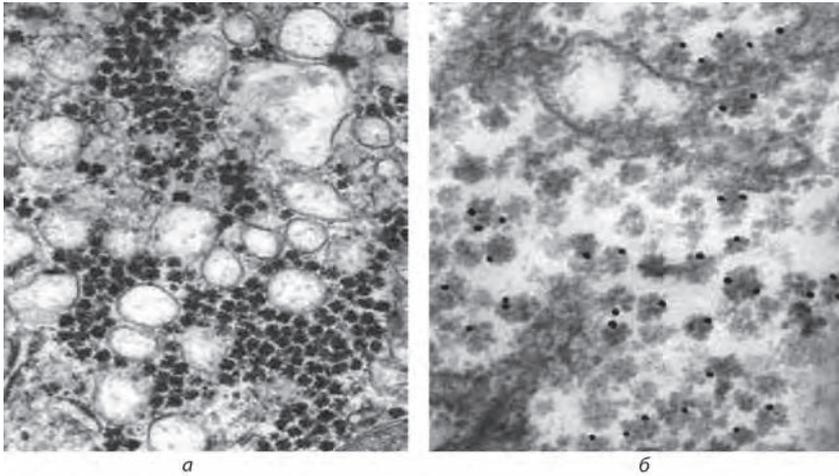
аккумулируются во внепеченочных тканях и являются средством выживания HCV на фоне высокорепликативных квазивидов вируса (Ramirez [et al.], 2009; Chen [et al.], 2013; Roque-Cuellar [et al.], 2014). Полиморфизмы, ассоциированные с геном IL28B, и сывороточный уровень интерферон-гамма индуцибельного белка-10 (IP-10) связаны с вероятностью самопроизвольной эрадикации HCV, ответа на противовирусную терапию или развитием серонегативной оккультной HCV-инфекции (Bartolomé J. [et al.], 2015).

Спектр клинических форм HBV и их формулировка до сих пор вызывают трудности у клиницистов. Вирусный гепатит В может протекать в острой, фульминантной, хронической (субклинической, инаппарантной, манифестной) и оккультной форме (Ciesek [et al.], 2008; Morales [et al.], 2014). Также выделяют носительство HBV-инфекции, которое, по существу, является бессимптомной формой хронического HBV в фазе интеграции. Исходами хронического HBV являются переход гепатита в цирротическую стадию или развитие ГЦК (Pollicino [et al.], 2011; Shi [et al.], 2012; Raimondo [et al.], 2013).

В течение многих лет маркер HBV — поверхностный антиген вируса (HBsAg) — используется в диагностике и уточнении формы HBV. Например, считается, что исчезновение HBsAg в сыворотке крови является признаком ремиссии гепатита и прекращения виремии. Согласно результатам современных исследований, ДНК вируса продолжает циркулировать в сыворотке и определяется в паренхиме печени пациентов, страдающих острым или хроническим HBV после исчезновения HBsAg или после проведенной противовирусной терапии (Allain [et al.], 2013; Squadrito [et al.], 2014).

Тем не менее на сегодняшний день сывороточные антитела к сердцевинному (*core*) белку, т. е. нуклеокапсиду (суммарные антиHBc) HBV при отсутствии HBsAg считаются маркером перенесенного HBV. Однако более трех десятилетий назад был зарегистрирован случай переливания донорской крови без HBsAg и антиHBs, но содержащей антиHBc IgG, после чего реципиент был инфицирован HBV с развитием острого течения болезни (Ke [et al.], 2002; Arababadi [et al.], 2011; Fontenele [et al.], 2013).

Исследование биопсийного материала у негативных по HBsAg пациентов методом электронной микроскопии выявило наличие HBV в цитоплазме гепатоцитов. Как видно из рис. 3.5, *a*, вирусные частицы в цитоплазме гепатоцитов напоминают «рассыпанный горох». Принадлежность вирусных частиц к HBV была подтверждена электронно-микроскопической иммуноцитохимией с использованием моноклональных антител к HBsAg и комплекса «протеин



*Рис. 3.5.* Электронные микрофотографии HBV:

*а* — множественные вирионы HBV в цитоплазме гепатоцита у пациента с оккультным гепатитом В,  $\times 20\ 000$ ; *б* — продукт иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами к HBsAg и комплексом «протеин А — коллоидное золото» на вирусных частицах,  $\times 50\ 000$  [15]

А — коллоидное золото» для визуализации реакции образования комплекса антиген-антитело (рис. 3.5, *б*) (Морозов [и др.], 2012). Таким образом, факт наличия HBV не только подтверждает результаты иммуноцитохимической верификации оккультной HBV-инфекции, но и доказывает вирусную природу заболевания и опровергает первоначальный клинический диагноз об отсутствии HBV-инфекции (Chevallier-Queyron [et al.], 2011; Морозов [и др.], 2012; Martinez [et al.], 2015).

Таким образом, разновидность формы течения HBV-инфекции, при которой серологические маркеры HBV могут быть отрицательными, а виремия столь незначительна, что чувствительности метода ПЦР (качественная реакция) недостаточно для определения ДНК HBV в сыворотке крови, получила название оккультного гепатита В (ОкГВ; рис. 3.6) (Torbensohn [et al.], 2002; Raimondo [et al.], 2008; 2013).

Единственным маркером HBV-инфекции в таком случае могут быть суммарные антитела к вирусу — антиHBс. ОкГВ считается одной из возможных форм хронической HBV-инфекции (EASL Clinical Practice Guidelines, 2012). В 2008 г. в Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) была утверждена

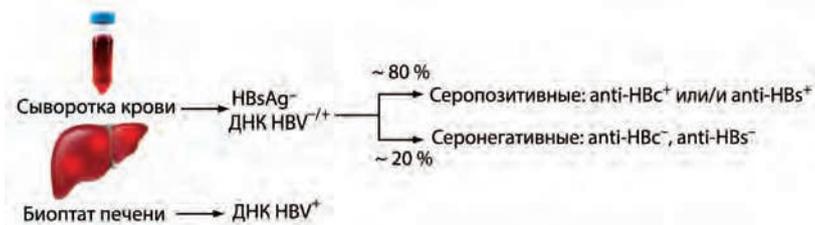


Рис. 3.6. Маркеры оккультного гепатита В в сыворотке крови и биоптате печени

формулировка понятия ОкГВ как инфекции, характеризующейся присутствием ДНК HBV в гепатоцитах печени и отсутствием поверхностного HBsAg HBV и, как правило, ДНК HBV в сыворотке крови при определении их доступными на сегодняшний день методами анализа (Raimondo [et al.], 2008).

В отечественной литературе термин «оккультный гепатит В» используется редко и, как правило, его именуют латентной, или скрытой, HBV-инфекцией (Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В, 2014). В связи с тем, что проявлением ОкГВ может быть цирроз или цирроз-рак печени (Рахманова [и др.], 2014), использование терминов «латентный» или «скрытый гепатит В» не совсем корректно. Более правильным является использование термина «оккультный гепатит В» (от англ. — *неизвестный*), который широко используется в зарубежной литературе.

В ряде исследований по оценке факторов вируса и организма инфицированного пациента с повышением риска развития ГЦК выявлено, что высокая концентрация ДНК HBV в сыворотке крови и наиболее тяжелые формы хронических заболеваний печени (например, цирроз) являются основополагающими в печеночном онкогенезе (Chen [et al.], 2006; Yang [et al.], 2011). При этом было показано, что риск развития ГЦК может оставаться высоким и у пациентов с серонегативным HBsAg и низким содержанием или полным отсутствием вирусной ДНК HBV в сыворотке при определении их стандартными тест-системами (Pollicino [et al.], 2011).

Золотым стандартом в постановке диагноза ОкГВ является выявление ДНК HBV в биоптате печеночной ткани и в образце крови (периферические моноциты) (Samal [et al.], 2012; Lai [et al.], 2013). По ряду известных противопоказаний получение биоптатов печени не всегда представляется возможным, поэтому диагноз ОкГВ часто основан на анализе образцов сыворотки крови (Raimondo [et al.],

2010). В сыворотке крови ДНК HBV не выявляется тест-системами, которые имеют предел обнаружения более чем  $10^3$  копий ДНК/мл. Согласно рекомендациям ВОЗ, ДНК HBV в количестве  $\leq 15$  МЕ/мл, или 30 копий ДНК/мл, может быть определено с использованием праймеров к консервативным участкам генома HBV, т. е. к генам S, С и X. Серологическими маркерами ОкГВ при хронических заболеваниях печени могут быть суммарные анти-HBc или усовершенствованные, модифицированные тест-системы, позволяющие выявить дефектные частицы HBV (Gonzalez [et al.], 2015).

HBV относится к семейству ДНК-содержащих гепаднавирусов. Вирион (т. е. вирус вне клетки хозяина) гепатита В имеет диаметр 42 Нм и состоит из внешней липидной оболочки, нуклеопротеида, капсида и суперкапсида. Внутри капсида, имеющего форму икосаэдра, заключена молекула вирусной ДНК в комплексе с белком (нуклеопротеид). Геном HBV представлен частично релаксированной кольцевой ДНК (гсДНК), которая необычна тем, что является не полностью двухцепочечной молекулой. Одна из цепей («плюс-цепь») ДНК короче другой (длина варьирует от 1700 до 2800 нуклеотидов). Вторая цепь тоже не является замкнутой (длина варьирует от 3020 до 3320 нуклеотидов) (Кау [et al.], 2007). К 5'-концу второй цепи молекулы ДНК ковалентно присоединена молекула полимеразы, которая также обладает активностью обратной транскриптазы, необходимой для жизненного цикла HBV, проходящего через стадию синтеза ДНК на матрице РНК (Locarnini [et al.], 2004). В геноме HBV идентифицировано четыре частично перекрывающихся открытых рамки считывания: пре-S/S, пре-C/C, Р и X (Nassal [et al.], 2008), кодирующих соответственно три вирусных поверхностных белка (большой, средний и малый; последний соответствует белку HBsAg), коровый антиген (HBcAg), растворимый антиген «е» (HBeAg), вирусную полимеразу (обладает ферментативной активностью ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, РНКазы Н и терминальной протеинпраймазы) и белок-регулятор экспрессии генов HBx, необходимый для репликации вируса и трансактивации экспрессии ряда генов ДНК гепатоцитов и генов самого HBV (рис. 3.7) (Lee [et al.], 1997; Beck [et al.], 2007).

Жизненный цикл HBV включает несколько этапов (см. рис. 3.7):

1) независимо от типа клеток первичное прикрепление с последующим необратимым связыванием вируса со специфическим рецептором — Na-таурохолат котранспортирующим полпептидом (NTCP) на поверхности гепатоцитов. NTCP транспортирует конъ-

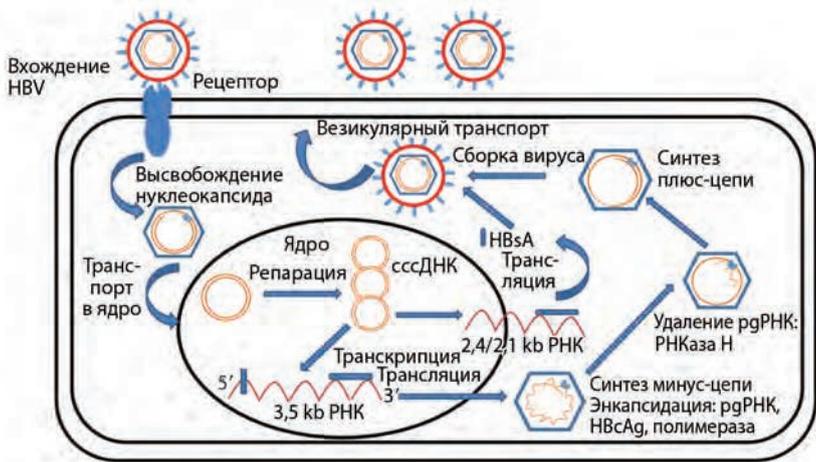


Рис. 3.7. Жизненный цикл вируса гепатита В и возможный механизм развития occultной формы инфекции

югированные с глицином или таурином желчные кислоты (Yan [et al.], 2012);

2) высвобождение в цитоплазму корового нуклеокапсида, содержащего гсДНК, и его транспортировка вдоль микротрубочек к ядерной мембране;

3) высвобождение гсДНК в нуклеоплазму, в которой она подвергается репарации и превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК), которая в комплексе с гистоновыми и негистоновыми белками организуется в хроматиноподобную структуру, в так называемую вирусную мини-хромосому;

4) транскрипция сссДНК РНК-полимеразой II клетки-хозяина в геномную и субгеномную вирусные мРНК;

5) экспорт из ядра и трансляция в цитоплазме транскриптов HBV в белки вирусной оболочки, капсида, «е», полимеразы и HBx;

6) селективная упаковка прегеномной РНК (pgРНК) в новосинтезированном капсиде, где путем обратной транскрипции с совместного упакованным Р белком образуются новые молекулы rCDNA;

7) сборка новосинтезированных белков вируса в эндоплазматической сети и последующий выброс зрелых вирусных частиц, или транспорт нуклеокапсидов в ядро для пополнения общего количества молекул сссДНК в ядре (Urban [et al.], 2010).

Стабильность вирусных сссДНК мини-хромосом наряду с длительным периодом полужизни гепатоцитов способствует тому, что

HBV-инфекция может персистировать в организме человека сколько угодно долгое время (Zoulim [et al.], 2005; Levrero [et al.], 2009). Молекулярные механизмы развития ОкГВ остаются относительно малоизученными, однако было показано, что они связаны с длительным сохранением ссДНК вируса в виде стабильной хроматиновой свободной эписомы в ядре инфицированных гепатоцитов (Raimondo [et al.], 2013). Кроме того, ссДНК HBV была обнаружена интегрированной в хромосомы гепатоцитов пациентов с ГЦК (Raimondo [et al.], 1988). Причем интеграция HBV в геном хозяина является частичной и включает в себя только определенные последовательности генов вируса HBV (Urashima [et al.], 1997).

В последние десятилетия активно ведутся исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов развития ОкГВ. Механизм развития ОкГВ связывают с мутацией в регионе домена поверхностного гена, что ведет к уменьшению вирусной репликации и экспрессии структурно измененного HBsAg. HBV-мутанты определяют появление антигенно измененного HBsAg, который не распознается стандартными тест-системами. Вероятны дефекты и гена Р, что, возможно, является следствием противовирусной терапии и приводит к нарушению синтеза протеина из-за мутации в S-регионе с подавлением репликации HBV (рис. 3.8) (Morales [et al.], 2014).



Рис. 3.8. Мутации в геноме вируса и occultный гепатит В (Morales [et al.], 2014)

Высока частота ОкГВ и при микст-гепатите В и С. В частности, ОкГВ был обнаружен примерно у одной трети инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в Средиземноморском бассейне и в более чем у 50 % инфицированных в странах Восточной Азии (Raimondo [et al.], 2010; Larrubia [et al.], 2011). Исследования, выполненные в США, установили, что 50 % пациентов, перенесших трансплантацию печени при циррозе, вызванном HCV, были инфицированы ОкГВ (Morales [et al.], 2014).

Коинфекция с HCV вызывает снижение транскрипции HBV и блокирует экзоцитоз HBsAg из гепатоцита. Тем самым коинфекция с HCV способствует развитию ОкГВ (рис. 3.9) (Morales [et al.], 2014).

Кроме того, в последние 20 лет эпидемиологические исследования, проведенные в различных географических районах, показали, что с ОкГВ связаны наиболее тяжелые формы заболеваний печени. Предполагается, что ОкГВ-инфекция может ускорять прогрессирование HCV-инфекции. В соответствии с этим ряд исследований выявил более высокую распространенность ОкГВ у пациентов с HCV-инфекцией и ГЦК по сравнению с пациентами, инфициро-

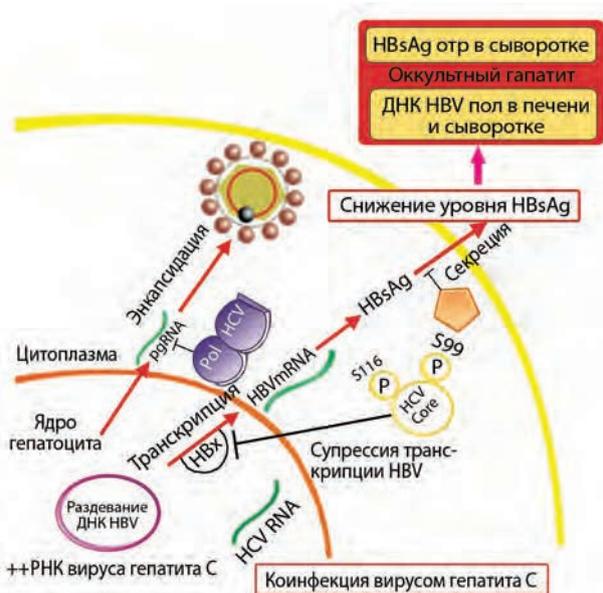


Рис. 3.9. Роль коинфекции вирусным гепатитом С в развитии оккультного гепатита В (Morales [et al.], 2014)



*Рис. 3.10.* Клинические последствия, вызванные окультным гепатитом В (Gonzalez [et al.], 2015)

ванными HCV без ГЦК. В большинстве этих исследований распространенность ОкГВ у больных вирусным гепатитом С ГЦК была в 60—70 %, подтверждая, что ОкГВ представляет важный фактор риска для развития ГЦК у больных хронической HCV-инфекцией и синергического взаимодействия между ОкГВ и HCV в развитии ГЦК (Pollicino [et al.], 2014). Многочисленные клинические исследования установили, что в условиях индукции иммуносупрессии, например при онкогематологических заболеваниях, алкоголизме, иммуносупрессивной терапии и т. д., происходит реактивация ОкГВ с появлением манифестной HBV-инфекции.

Участие иммунной системы в этом процессе также подтверждается наличием реакции Т-клеток памяти против антигенов HBV, которые присутствуют несколько лет после выздоровления после перенесенного острого гепатита В.

При ОкГВ синтезируются незначительные количества антигенов, которые не выявляются доступными методами, но количества которых достаточно для формирования HBV-специфического ответа Т-клеток. Установлено, что при трансплантации печени у больных с гепатитом В наблюдается персистенция ОкГВ, при этом ухудшается прогноз у оперированных больных, чаще отмечаются смертельные исходы (Ciesek [et al.], 2008).

Клиническая значимость ОкГВ полностью не выяснена и активно исследуется. Согласно статистическим данным, ОкГВ выявляется у 0,1—2,4 % доноров крови, 5 % населения США, 7,5—16 % представителей азиатской популяции, 45—50 % инъекционных наркоманов, больных гемофилией и гломерулонефритом

(Minuk [et al.], 2004; Filippini [et al.], 2006; Larrubia [et al.], 2011), 8—51 % больных ВИЧ (Hofer [et al.], 1998; Filippini [et al.], 2006) и 30—95 % больных с хроническим гепатитом С и отрицательным HBsAg (Fang [et al.], 2009). С большой частотой выявляется ОГВ у больных с гломерулонефритом (Raimondo [et al.], 2010). На рис. 3.10 обобщены возможные клинические последствия, связанные с наличием ОкГВ-инфекции.

За исключением некоторых случаев, когда отсутствие HBsAg обусловлено генетической гетерогенностью HBV (инфекции с вариантами вируса, которые репликативно-дефектны или продуцируют модифицированный HBsAg, делающий его незаметным для диагностических тест-систем), в большинстве случаев ОкГВ связан с репликацией вируса, которая значительно подавлена в результате активации защитных механизмов хозяина. Следует отметить, что это подавление не является абсолютным; при этом очень низкий уровень репликации и транскрипции вируса может сохраняться в течение длительного времени и при определенных обстоятельствах приводить к вирусной реактивации и развитию «открытой» инфекции (Pollicino [et al.], 2014). По этой причине за пациентами с ОкГВ требуется длительное динамическое наблюдение в течение многих лет (Ke [et al.], 2002).

Клинические проявления реактивации HBV могут быть вызваны различными факторами, включая нарушение функции печени (Lok [et al.], 1991). Скорость реактивации ОкГВ значительно варьирует в различных клинических группах (Berger [et al.], 2005; Yeo [et al.], 2009; Manzano-Alonso [et al.], 2011). Реактивация HBV встречается у пациентов как с наличием HBsAg (Berger [et al.], 2005), так и с отсутствием HBsAg в сыворотке крови (Hass [et al.], 2005). Например, реактивация occultной HBV-инфекции, ведущей к клиническим проявлениям гепатита, наблюдалась у пациентов без HBsAg, перенесших химиотерапию (Hui [et al.], 2006). В результате химиотерапии отмечались летальные исходы в 37,5 % случаев на фоне реактивации ОкГВ и развития острой печеночной недостаточности. При этом выявление ОкГВ в этой группе больных не проводилось ранее. Также сообщается о клинических проявлениях ОкГВ при лечении преднизоном пациента с нефротическим синдромом (Yang [et al.], 2011). Таким образом, химические вещества, в данном случае лекарственные средства, являются провоцирующим фактором в развитии клинических проявлений ОкГВ. О систематическом воздействии на печень другого химического вещества — алкоголя — при ОкГВ ранее в литера-

туре не сообщалось. Хотя известно, что алкоголь противопоказан пациентам с хроническими вирусными гепатитами В и С в связи с ускоренной прогрессией дисфункции печени при злоупотреблении алкогольными напитками. Алкоголь взаимодействует с явной HBV-инфекцией в результате повреждения печени, и, следовательно, при оккультном гепатите В алкоголь также оказывает серьезное повреждающее воздействие на гепатоциты (Parés [et al.], 1990).

В отечественной литературе, в санитарно-эпидемиологических правилах СанПин-2008 по профилактике вирусного гепатита В рекомендовано обследование групп риска и доноров только на наличие HBsAg (Профилактика вирусного гепатита В: сан.-эпидемиол. правила СП 3.11.1.2341-08, 2008). Впервые в работах Н. Д. Юшука, О. О. Знойко [и др.] (2010) используется термин «оккультный гепатит В», при котором в печени выявляется высокий уровень репликации HBV, так в крови определяется только суммарный антиHBc. В этом же году была опубликована статья А. В. Семенова, С. С. Вашуковой и А. Г. Рахмановой (Семенов [и др.], 2010), в которой указано, что изолированное обнаружение суммарных антиHBc свидетельствует о наличии оккультного гепатита В, что отмечено в 14,9 % случаев среди больных, находящихся на диспансерном учете в поликлиниках. У этих больных ДНК HBV выявлялась в 4,8 % случаев.

Необходимо внедрить в систему обследования донорской крови и ее компонентов, а также доноров органов определение не только HBsAg, но и суммарных антиHBc во избежание заражения реципиентов.

Оккультный гепатит В протекает в виде манифестной прогрессирующей формы вплоть до цирротической стадии и является причиной смертельного исхода с возможным развитием ГЦК.

Изменение структуры HBsAg и мутации ДНК HBV затрудняют их выявление в крови даже высокочувствительными методами. Это требует создания новых диагностических тест-систем или же определения HBV ДНК в биоптатах печени. Появились новые данные о том, что существует мутантный штамм HBV с мутациями (S171F, S174N, Q181R) в кодирующем участке гена S-антигенного эпитопа HBV презентруемого HLA класса I. Этот мутантный штамм способен избегать иммунного ответа организма при вакцинации и вызывает оккультную HBV-инфекцию (Qing [et al.], 2015). Таким образом, требуется разработка новой вакцины, которая будет более эффективна в отношении не только поверхностного, но и корового антигена.

Согласно нашим данным, в 2014 г. заболеваемость ХГВ в Санкт-Петербурге составила 59,2 % на 100 000 населения, в то время как в среднем по РФ 11,26 %. Мы полагаем, это обусловлено более активным выявлением больных, в том числе регистрацией ОкГВ. В кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник на учете состоят 86 449 больных в 2014 г. по накопительной картотеке. Обследование пациентов с подозрением на вирусные гепатиты с определением серологических маркеров HBV-инфекции показало, что HBsAg выявлен у 4,3 % больных из 184 494 обследованных, суммарные антиHBc у 49,6 % из 135 994 пациентов, HBeAg у 0,3 % из 5920 больных (табл. 3.9).

Таблица 3.9

**Результаты обследования на серологические маркеры  
HBV-инфекции в Санкт-Петербурге, 2014 г.**

Данные лабораторных исследований крови для диагностики ХГВ у больных поликлиник		Процент от числа больных, обследованных в поликлиниках города
Серологические маркеры	Число исследований	
HBsAg	184 494	4,3
АнтиHBc суммарные	135 954	49,6
HBeAg	5920	0,3
АнтиHBe	1710	40,2
АнтиHBc IgM	493	0,01

Из состоящих на диспансерном учете (ДУ) в КИЗ (кабинет инфекционных заболеваний) города из 86 449 больных ХВГ гепатит В составлял 47 882 случая. Около 30 % больных было с ОкГВ, у которых HBsAg не выявлен. Следовательно, в Санкт-Петербурге, вероятнее всего, циркулирует мутантный HBV, при котором крайне редко выявляется HBsAg и HBeAg, ОкВГ диагностируется у  $\frac{1}{3}$  больных с ХВГ, состоящих на ДУ в КИЗ (Рахманова [и др.], 2014).

Из 4363 больных с цирротической стадией вирусного гепатита, состоящих на ДУ в КИЗ поликлиник, HBsAg выявлен у 14 % больных, суммарные антиHBc — у 28 %, суммарные антиHBc и антиHCV — у 42 % больных и HDV-инфекция — у 6 % пациентов. В табл. 3.10 приведены частоты встречаемости ОкГВ у больных на ДУ.

Всего с хроническим вирусным гепатитом В в этой поликлинике было на учете 515 чел., из них с HBsAg — 269 чел., манифестная HBV-инфекция была у больных как с HBsAg, так и без него (табл. 3.11).

**Частота ОкГВ у больных на ДУ  
(по материалам КИЗ поликлиники № 4 Санкт-Петербурга)**

Тип ОкГВ	Частота	HBsAg	АнтиHBc+	Общее число от всех случаев ХГВ, %
ОкГВ с неопределенным уровнем ДНК HBV в крови	141	—	+	44,4
ОкГВ ДНК HBV+	15	—	15	9,6

Таблица 3.11

**Клинические проявления при хроническом вирусном гепатите В**

Клинико-лабораторные данные	HBsAg + (30 чел.)	Только суммарные антиHBc (30 чел.)
Острый вирусный гепатит В в анамнезе	2	3
Клинические проявления в том числе:	21	17
гепатомегалия	13	11
спленомегалия	9	8
АЛТ выше нормы (от 80 ед. и более)	7	10
ДНК HBV	22	—
АнтиHDV и/или HDV в ПЦР	2	—

В 2014 г. в КИБ им. С. П. Боткина было вскрыто 178 умерших с вирусным гепатитом, в том числе с В — 37, С — 42, В + С — 49. Среди умерших от моногепатита В диагноз в 28 случаях был поставлен на основании выявления только антиHBc, и только у 9 — еще и HBsAg. Аналогично у больных ХВГ смешанной этиологии «В-компонент» базировался только на определении антиHBc в 42 случаях. ГЦК выявлена у 41 умершего с циррозом печени в 2013—2014 гг., из них у 10 была ОкГВ-инфекция, у 17 сочетание ОкГВ и HCV-инфекции, у 14 больных ГЦК обнаружен в цирротической стадии гепатита С (табл. 3.12).

Во всех случаях диагностированного патологоанатомами ХГВ (в виде как моно-, так и смешанной инфекции) при микроскопическом исследовании выявлялись изменения, которые оценивались как характерные именно для этой инфекции — ядерный полиморфизм и включения.

Нами проанализированы истории болезни 48 больных с ХВГ HBsAg негативных умерших в клинической инфекционной боль-

нице им. С. П. Боткина, имевших из маркеров HBV только антиHBc, которые были тщательно и многократно обследованы на ДНК HBV в крови при жизни, она выявлена на уровне менее 2000 копий ДНК, а у двух больных дополнительно в ткани печени были выявлены ДНК HBV более 10 000 копий коммерческими тест-системами (Грудинин М. П. [и др.]), в биоптатах печени выявлялись HBc и HBsAg. На рис. 3.11 представлены типичные морфологические проявления хронического вирусного гепатита В в биоптатах печени.

Таблица 3.12

**Частота цирроз-рака печени при ОкНВВ по материалам  
КИБ им. С. М. Боткина (Бубочкин [и др.], 2014)**

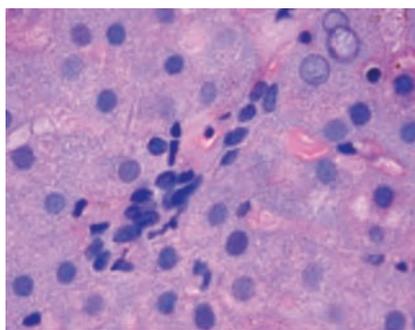
Год	Частота выявления	ОкГВ	ОкГВ + HCV	HCV
2013	22	7	7	8
2014	19	3	10	6
Всего	41	10	17	14

Наблюдаемые нами больные были в возрасте от 41 до 65 лет, у  $\frac{2}{3}$  из них были указания на нередкое употребление алкоголя, однако запои отрицали, из сопутствующих заболеваний выявлены хронический панкреатит, стеатоз печени. Все больные были обследованы на антиHCV, IgM антиHAV, антиHBe, на HBsAg, которые у всех были отрицательны. У всех выявлены суммарные антиHBc.

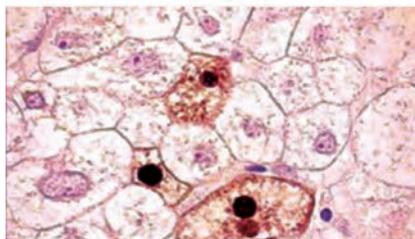
В анамнезе уточнено, что у трех больных в семьях были зарегистрированы случаи гепатита В, эти больные эпизодически наблюдались в поликлиниках по месту жительства, но из-за отсутствия HBsAg, с наличием только суммарных антиHBc противовирусную терапию не получали.

Все умершие 48 пациентов в период госпитализации были в цирротической стадии заболевания, с неуправляемым асцитом, высоким уровнем билирубина в пределах 103 до 712 ммоль/л, активности АСТ и АЛТ были в пределах от 67 до 460 Ед, мочевины и креатинина были в пределах нормальных значений при поступлении и повышены к моменту смерти. Альбумины были в пределах 40—38 %,  $\gamma$ -глобулины 35—39 %, концентрация глюкозы была в норме и существенно не повышалась, активность ЩФ — 113—224 Ед, активность ГГТП изменялась в пределах 180—450 Ед.

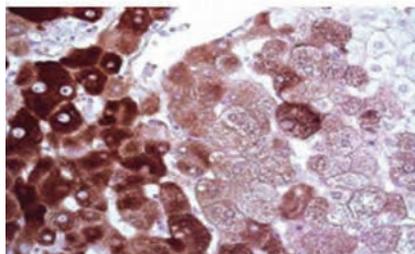
Суммируя клинико-биохимические данные, можно отметить наличие выраженного синдрома холестаза и цитолиза на фоне неуправляемого асцита.



*a*



*б*



*в*

*Рис. 3.11.* Типичные морфологические проявления хронического вирусного гепатита В в биоптатах печени, увеличение  $\times 600$ :

*a* — гистологическая картина. Окраска гематоксилин-эозином; *б* — HBsAg — иммуногистохимическая реакция; *в* — HBsAg — иммуногистохимическая реакция (Цинзерлинг В. А., Лобзин Ю. В., Карев В. Е., 2012)

В клиническом анализе крови с поступления — анемия (89—96 г/л гемоглобин), умеренная тромбоцитопения ( $90—140 \times 10^{12}$  л).

Протромбиновый индекс был ниже 50 % у всех больных. У всех были выявлены варикознорасширенные вены пищевода и желудка, кровотечение из которых явилось непосредственной причиной смерти. У двух больных посмертно гистологически выявлена

флегмона кишечника. Приведем пример благоприятного исхода ОкГВ в цирротической стадии болезни.

Больная К., 42 г. инвалид 2-й гр., ХГВ, цирротическая стадия, декомпенсация. Портальная гипертензия. Варикозно расширенные вены пищевода I—II стадии. Телеангиэктазии. Асцит более 10 л, не купируемый терапевтическими мероприятиями, парацентез без эффекта.

Выявлена впервые в период беременности, в 2006 г., асцит с 2010 г., АЛТ 175 ед., креатинин 0,10 ммоль, билирубин 126 г/л, Hb — 74 г/л, лейкоциты —  $11,3 \cdot 10^9$ , СОЭ — 60 мм. УЗИ — диаметр воротной вены диффузные изменения печени 14 мм. Лечилась в инфекционных стационарах Санкт-Петербурга; HBsAg — отриц., сумм. антиНВс+, ДНК HBV — отриц., антиНВе+.

Аутоиммунный профиль без особенностей, уровень альбуминов 50 %, гамма-глобулинов 26 %. Поставлена в лист ожидания на пересадку печени, найден родственный донор. С 5 января 2013 г. получает телбивудин 600 мг/сут, позже энтекавир 1 мг/сут. Через 2 мес. на фоне терапии асцит исчез, печень +3 см, селезенка 1,5 см ниже реберной дуги. Самочувствие и состояние расценено как удовлетворительное (рис. 3.12).

Данное наблюдение свидетельствует о перспективности лечения больных с ОкГВ, даже в цирротической стадии болезни с 3-й категорией по Чайльд-Пью.

Приведенные данные литературы и личные наблюдения говорят о высокой распространенности ОкГВ ОкГС в мире. Важными выводами из сложившейся ситуации является прежде всего обследование донорской крови и ее компонентов не только на наличие HBsAg, но и обязательно на содержание суммарных антител — антиНВс и антиНСv. При обследовании контингентов риска по вирусным гепатитам необходимо достоверное исследование не только на антиНСv, но и стремление к ПЦР диагностике самыми чувствительными тестами, при их отсутствии и/или наличии признаков гепатитной инфекции. Это же относится и к обследованию контингентов



Рис. 3.12. Пациентка К. с диагнозом «окультный гепатит В в цирротической стадии, с выраженным асцитом и другими внепеченочными поражениями». Через 2 мес. на фоне терапии энтекавиром

групп риска по вирусным гепатитам, которых в соответствии с санитарными правилами 2008—2013 гг. обследуют лишь на HBsAg и антиHCV. Важным аспектом является изучение механизмов развития ОжГВ-инфекции и ОжГС «криптогенного» гепатита на молекулярном уровне с последующей разработкой усовершенствованных диагностических тест-систем. Выявление ОжГВ может иметь существенное значение для прогноза и лечения пациентов с гепатитом С в случаях сочетанной HBV и HCV-инфекций, у больных гепатитами, ВИЧ-инфекцией, циррозами и гепатоцеллюлярным раком печени для уточнения этиологии и использования этиотропной терапии.

Широкое распространение вирусных гепатитов В, С, их скрытое «окультное» течение обязывают к тщательному комплексному обследованию: исследование биоптатов печени, клеток гепатоцитов, свидетельствующих об их ядерном повреждении с тщательным изучением тучных клеток макрофагов, клеток ИТО. Их повреждение и наличие околобрюшных лимфоузлов, окружающих печеночные протоки и околопеченочную клетчатку, должны настаивать на наличие вирусного гепатита В и/или С.

Очень важна разработка доступных методов определения вирусов в моноцитах периферической крови, используя ПЦР, выявление антиHCV и антиHBV одновременно с применением высокочувствительных методов, обнаружение маркеров инфекций в крови самыми высокочувствительными или новыми методами диагностики.

При исследовании аутопсийного материала у умерших больных от «криптогенного» гепатита с циррозом печени выявлялись антигены В и С как в клетках печени — гепатоцитах, так и в окружающих их субстратах. Все доноры с гепатитами неуточненной этиологии подлежат обследованию на маркеры вирусных инфекций.

Необходимо создание новых диагностических тест-систем, позволяющих выявлять *«ускользающие от тестов»* вирусы как в сыворотке крови, так и в ткани печени у больных с диагнозом «окультный гепатит В, или С, или микст» по клинико-биохимическим и морфологическим данным.

Целесообразна противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия для профилактики рецидивов инфекции и фатального повреждения печени. В случаях наличия окультных вирусов особо необходим творческий подход к использованию противовирусных препаратов.

Донорская кровь должна быть обследована. Контактные окружающие пациента нуждаются в планомерном наблюдении и обследовании.

### Литература к главе 3

1. *Александров П. А.* Оккультный вирусный гепатит В как угроза национальной безопасности Российской Федерации // Инфекционные болезни-2014 : альманах / под общ. ред. А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. — М. : Абевега. — С. 7—9.
2. *Виноградова Е. Н.* Вирусные гепатиты В и С: проблемы диагностики и терапии : автор. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 ; Клиника вирусных инфекций. — СПб., 1997. — 40 с. : ил. — РГБ ОД, 9 98-1/3460-7.
3. *Десмет В., Гербер М., Хуфнегл Дж. Г.* [и др.]. Классификация хронического гепатита. Диагностика, определение степени тяжести и стадии течения // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5. — № 2. — С. 38—45.
4. *Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Гусев Д. А.* [и др.]. Вирусные гепатиты. — СПб. : Фолиант, 2011. — 304 с.
5. *Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С.* Фиброз печени. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
6. *Карев В. Е., Цинзерлинг В. А.* Вирусные гепатиты (к стандарту патологоанатомического исследования). — 2011. — Т. 123. — С. 1—74. — (Сер. Библиотека патологоанатома).
7. *Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А.* Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. — СПб. : Сотис, 1999. — 245 с.
8. *Комарова А. Я., Яковлев А. А.* Распространенность хронических вирусных гепатитов среди населения С.-Петербурга // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2012. — Т. 5. — С. 34—39.
9. *Крель П. Е., Цинзерлинг О. Д.* Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость // Терапевтический архив. — 2009. — № 11. — С. 63—68.
10. *Морозов И. А., Ильченко Л. Ю., Громова Н. И.* [и др.]. Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В : РЖГГК. — 2012. — Т. 22. — № 4. — С. 58—66.
11. *Мукомолов С.* Лечение и профилактика хронического гепатита В в России // Рос. мед. вестник. — 2010. — Т. 1. — С. 42—47.
12. *Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Цинзерлинг В. А.* Хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге // ЖМЭИ. — 2013. — № 2. — С. 44—50.
13. *Рахманова А. Г.* Клинико-морфологические сопоставления оккультного гепатита В: по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина 2010—2013 гг. // Инфекционные болезни-2014. — СПб., 2014. С. 198—203.
14. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В : утв. Приказом Минздрава России от 6 августа 2014 г. № 17-00-5704 / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. Маевская [и др.]. — М., 2014. — 70 с.

15. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. — М., 2014. — 91 с.
16. Павлов Ч. С., Котович М. М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85. — № 9. — С. 72—77.
17. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18. — № 4. — С. 43—52.
18. Павлов Ч. С., Коновалова О. Н., Глушенков Д. В. [и др.]. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клиническая медицина. — 2009. — Т. 87. — № 11. — С. 40—44.
19. Профилактика вирусного гепатита В : сан.-эпидемиол. правила СП 3.11.1.2341-08 : утв. Постановлением Гл. гос. сан. врача России от 28 февраля 2008 г. № 14 // Рос. газета. — 2008. — 5 апр. — № 4631.
20. Семенов А. В., Вашукова С. С., Рахманова А. Г. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в Санкт-Петербурге // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезв. ситуациях. — 2010. — № 3. — С. 61—64.
21. Семенов А. В., Вашукова С. С. Встречаемость латентного (HBsAg-негативного) хронического гепатита В среди пациентов кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник Санкт-Петербурга // ЖМЭИ. — 2011. — № 3. — С. 90—94.
22. Слепцова С. С., Рахманова А. Г., Бугаева Т. Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха-Якутия // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 2. — С. 109—116.
23. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени : рук-во для врачей / под ред. А. Г. Рахмановой. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 420 с.
24. Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Рахманова А. Г. [и др.]. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции. Архив патологии. — 2010. — Т. 2. — С. 26—30.
25. Цинзерлинг В. А., Лобзин Ю. В., Караев В. Е. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4. — № 1. — С. 23—28.
26. Шляхтенко Л. И. Социальное значение хронических гепатитов и циррозов печени / Л. И. Шляхтенко // Хронические гепатиты и циррозы печени. — Л., 1983. — С. 85—87.
27. Ющук Н. Д., Климанова Е. А., Знойко О. О. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2010. — № 6. — С. 4—60.
28. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Климова Е. А. Вирусные гепатиты. — М. : ГЭОТАР-Медиа. 2014. 160 с.

29. Яковлев А. А., Виноградова Е. Н., Рахманова А. Г. Хронические вирусные гепатиты (клинико-лабораторные аспекты). — СПб. : НИИХ СПб ГУ, 2002. — 287 с.
30. Allain J. P., Mihaljevich I., Gonzalez-Fraile M. I. [et al.]. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection // *Transfusion*. — 2013. — Vol. 53. — № 7. — P. 1405—1415.
31. Arababadi M. K., Hassanshahi G., Pourfathollah A. A. [et al.]. Post-Transfusion Occult Hepatitis B (OBI): A Global Challenge for Blood Recipients and Health Authorities // *Hepatitis Monthly*. — 2011. — Vol. 11. — № 9. — P. 714—718.
32. Angulo J. [et al.]. Genetic variations in host IL28B links to the detection of peripheral blood mononuclear cells-associated hepatitis C virus RNA in chronically infected patients // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2013. — Vol. 20. — P. 263—272.
33. Batailler R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease // *J. Hepatology*. — 2015. — Vol. 62. — P. 38—47.
34. Bartolomé J. [et al.]. Interleukin-28B polymorphisms and interferon gamma inducible protein-10 serum levels in seronegative occult hepatitis C virus infection // *J Med Virol*. — 2015. — Jul 3. doi: 10.1002/jmv.24322 [Epub ahead of print].
35. Beck J., Nassal M. Hepatitis B virus replication // *World J. Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 13. — № 1. — P. 48—64.
36. Berger A., Preiser W., Kachel H. G. [et al.]. HBV reactivation after kidney transplantation // *J. Clin. Virol*. — 2005. — Vol. 32. — № 2. — P. 162—165.
37. Carreco V. Seronegative occult hepatitis C virus infection: clinical implications. *J Clin Virol*. — 2014 Nov; 61(3):315—20.
38. Castillo J., Martinez-Araj, Olea T. [et al.]. High prevalence of occult Hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Ridney international*. — 2014. — Vol. 86. — P. 619—624.
39. Chen C. J., Yang H. I., Su J. [et al.]. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — № 1. — P. 65—73.
40. Chen A. Y. [et al.]. Persistence of hepatitis C virus during and after otherwise clinically successful treatment of chronic hepatitis C with standard pegylated interferon a-2b and ribavirin therapy // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8. Article ID e80078.
41. Chevallier-Queyron P., Chemin I. Immunostochimistry as a Tool for Chronic Hepatitis Diagnosis, Liver Biopsy // *The important practical results and modern lines in studying diseases of the stomach and duodenum* / Ed. Hirokazu Takahashi. University Campus STeP Ri. — 2011. — P. 56.
42. Ciesek S., Helfritz F. A., Lehmann U. [et al.]. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver // *J. Infect. Dis*. — 2008. — Vol. 197. — № 3. — P. 355—360.

43. *Du W., Zheng Z., Han S.* [et al.]. HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephrotic syndrome: case report and literature review // *BMC Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P. 394—398.
44. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57. — № 1. — P. 167—185.
45. *El-Serag H. B., Rudolph K. L.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — № 7. — P. 2557—2576.
46. *Fang Y., Shang Q. L., Liu J. Y.* [et al.]. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China // *J. Infect.* — 2009. — Vol. 58. — P. 383—388.
47. *Friedman L., Schuppan D., Pinzani M.* Hepatic fibrosis: concept to treatment // *J. Hepatology.* — 2015. — Vol. 62. — P. 15—25.
48. *Filippini P., Coppola N., Pisapia R.* [et al.]. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy // *Aids.* — 2006. — Vol. 20. — № 9. — P. 1253—1260.
49. *Fontenele A. M. M., Filho N. S., Ferreira A. S. P.* Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review // *Annals of Hepatology.* — 2013. — Vol. 12. — № 4. — P. 359—363.
50. *Goodman Z., Sanyal A.* Current efforts and trends in the treatment of NASH // *J. Hepatology.* — 2015. — Vol. 62. — P. 65—76.
51. *Gonzalez J., Nararro J., Rodrigersde S. E.* [et al.]. Diagnosis and management of occult, hepatitis B virus infection: a short revive *Hepatology.* — 2015. — Vol. 3. — P. 63—69.
52. *Hala I. Mohamed, Hanaa Kh. Fath-Elbab, Salwa M. Rabie* [et al.]. Assessment of cognitive functions in patients with chronic liver diseases using neuropsychological test battery // *Journal of Medicine and Medical Sciences.* — 2013. — Vol. 4(4). — P. 167—173.
53. *Hassan Z., Hafez M., Mansor T., Zekri A.* Occult HBV infection among // *Egyptian hepatocellular carcinoma patients virology Journal.* — 2011. — Vol. 8. — P. 8—9.
54. *Hass M.* Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — № 1. — P. 93—103.
55. *Hofler M., Joller-Jemelka H. I., Grob P. J.* [et al.]. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIVinfected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 17. — № 1. — P. 6—13.
56. *Huang X., Hollinger F.* Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma d systematic review // *J Viral Hepatology.* — 2014. — Vol. 21. — P. 153.
57. *Hui C. K.* Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131. — № 1. — P. 59—68.
58. *Hsu Y. C., Ho H. J., Huang Y. T.* [et al.]. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // *Gut.* — 2015; Mar; 64(3):495—503.

59. *Kay A., Zoulim F.* Hepatitis B virus genetic variability and evolution // *Virus research.* — 2007. — Vol. 127. — № 2. — P. 164—176.
60. *Ke Q. H.* Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // *Journal of Viral Hepatitis.* — 2002. — Vol. 9. — № 4. — P. 243—257.
61. *Lai C. L., Yuen M. F.* Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 57. — № 1. — P. 399—408.
62. *Larrubia J. R.* Occult hepatitis B virus infection: A complex entity with relevant clinical implications // *World J. Gastroenterol (WJG).* — 2011. — Vol. 17. — P. 1529—1530.
63. *Lee W. M.* Hepatitis B virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — № 24. — P. 1733—1745.
64. *Levero M., Pollicino T., Petersen J.* [et. al.]. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51. — № 3. — P. 581—592.
65. *Locarnini S.* Molecular Virology of Hepatitis B Virus // *Seminars in Liver Disease.* — 2004. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. 3—10.
66. *Lok A. S.* [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — № 1. — P. 182—188.
67. *Manzano-Alonso M. L., Castellano-Tortajada G.* [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — № 12. — P. 1531—1537.
68. *Martinez M. C., Kok C. C., Baleriola C.* [et al.]. Investigation of occult hepatitis B virus infection in antihbc positive patients from a liver clinic // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 12. — № 10. — P. 1—13.
69. *Minuk G. Y., Sun D. F., Greenberg R.* [et al.]. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — № 5. — P. 1072—1077.
70. *Morales Romero J., Vargas.* Occult HBV infection // *A faceless enemy in liver cancer development viruses.* — 2014. — Vol. 6. — P. 1590—1611.
71. *Nassal M.* Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way // *Virus Res.* — 2008. — Vol. 134. — № 1. — P. 235—249.
72. *Parés A., Barrera J. M., Caballeria J.* [et al.]. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury // *J. Hepatology.* — 1990. — Vol. 12. — № 6. — P. 1295—1299.
73. *Parkin D.M.* The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118. — № 12. — P. 3030—3044.
74. *Pettigrew N. M., Goudie R. B., Russell R. I.* [et al.]. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease // *Lancet.* — 1972. — Vol. 7. — № 2. — P. 724—725.
75. *Pollicino T., Saitta C.* Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 20. — P. 5951—5961.
76. *Pollicino T., Raimondo G.* Occult hepatitis B infection // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 61. — № 3. — P. 688—689.

77. *Pham T. N. Q.* [et al.]. Chronic hepatitis C and persistent occult hepatitis C virus infection are characterized by distinct immune cell cytokine expression profiles // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2009. — Vol. 16. — P. 547—556.
78. *Raimondo G., Burk R. D., Lieberman H. M.* [et al.]. Interrupted replication of hepatitis B virus in liver tissue of HBsAg carriers with hepatocellular carcinoma // *Virology*. — 1988. — Vol. 166. — № 1. — P. 103—112.
79. *Raimondo G., Allain J. P., Brunetto M. R.* [et al.]. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — № 4. — P. 652—657.
80. *Raimondo G., Caccamo G., Filomia R.* [et al.]. Occult HBV infection // *Semin Immunopathol.* — 2013. — Vol. 35. — № 1. — P. 39—52.
81. *Ramirez S.* [et al.]. Hepatitis C virus compartmentalization and infection recurrence after liver transplantation // *American Journal of Transplantation*. — 2009. — Vol. 9. — P. 1591—1601.
82. *Raimondo G., Pollicino T., Romano L.* [et al.]. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol.-Biol.* — 2010. — Vol. 58. — P. 254—257.
83. *Roque-Cuellar M. C.* [et al.]. Hepatitis C virus-specific cellular immune responses in sustained virological responders with viral persistence in peripheral blood mononuclear cells // *Liver International*. — 2014. — Vol. 34. — P. e80—88.
84. *Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P.* Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2012. — Vol. 25. — № 1. — P. 142—163.
85. *Shi Y., Wu Y. H., Wu W.* [et. al.]. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *Liver Int.* — 2012. — Vol. 32. — № 1. — P. 231—240.
86. *Squadrito G., Spinella R., Raimondo G.* The Clinical Significance of occult HBV infection // *Annals of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 27. — № 1. — P. 15—19.
87. *Targher G.* NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatology*. — 2015. — Vol. 62. — P. 47—65.
88. *Trauner M., Jansen P., Poupon R.* New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond // *J. Hepatology*. — 2015. — Vol. 62. — P. 25—38.
89. *Urashima T., Saigo K., Kobayashi S.* [et al.]. Identification of hepatitis B virus integration in hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma tissues // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — № 4. — P. 771—778.
90. *Urban S., Schulze A., Dandri M.* [et al.]. The replication cycle of hepatitis B virus // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — № 2. — P. 282—284.
91. *Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T.* Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells // *Virology*. — 2009; Feb.; 83(3):1312—9.

92. *Wu Z. hen-Feng, Zhe Xu, Wei-Su Li* [et al.]. Impact of outcome after resection for non B, non C hepatocellular carcinoma // *J. of surgical research*. — 2014. — Vol. XXX. — P. 1—8.
93. *Yan H., Zhong G., Xu G.* [et al.]. Sodium taurocholatecotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // *Elife*. — 2012. — Vol. 13. — № 1. — P. 1—28.
94. *Yang H. I., Yuen M. F., Chan H. L.* [et al.]. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12. — № 6. — P. 568—574.
95. *Yeo W.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — № 4. — P. 605—611.
96. *Zampino R., Marrone A., Restivo L.* [et al.]. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations // *World J. Hepatol.* — 2013. — Oct 27; 5(10) : 528—40.
97. *Zanetti A. R., Van Damme P., Shouval D.* The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview // *Vaccine*. — 2008. — Vol. 26. — № 18. — P. 6266—6273.
98. *Zoulim F.* New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — № 3. — P. 302—308.
99. *Zhang L.* [et al.]. Role of Th1/Th2 cytokines in serum on the pathogenesis of chronic hepatitis C and the outcome of interferon therapy // *Genetics and Molecular Research*. — 2014. — Vol. 13. — P. 9747—9755.

## Глава 4

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(совместно с С. С. Слепцовой)

#### 4.1. Молекулярные маркеры в ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы

Гепатоцеллюлярная карцинома занимает пятое место среди наиболее распространенных в мире видов злокачественных опухолей и второе место как причина смертности среди онкологических пациентов (Bosch [et al.], 2005). Ежегодно погибают более 600 тыс. пациентов, и регистрируется ежегодно во всем мире более 700 тыс. новых диагнозов ГЦК (Jemal [et al.], 2011). В большинстве случаев ГЦК диагностируется на поздней стадии, поэтому прогноз больных с ГЦК, как правило, неблагоприятный, и 5-летняя выживаемость составляет менее 5 %.

Разработаны критерии, согласно которым проводится наблюдение определенных групп населения для ранней диагностики онкологических заболеваний, в частности ГЦК (Cole [et al.], 1980). Важнейшим критерием является формирование группы пациентов для селективного скрининга, которые подвержены наибольшему риску развития ГЦК (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Группы высокого риска по развитию ГЦК

Носители ВГВ	Не ВГВ цирроз	Другие
Мужчины-азиаты старше 40 лет Женщины-азиаты старше 50 лет Цирроз ГЦК у кровных родственников Без цирроза: зависит от генотипа вируса, активности вирусной репликации, интенсивности воспалительного процесса	ВГС Алкоголь Наследственный гемохроматоз Первичный билиарный цирроз Афлатоксин	Дефицит $\alpha$ -1 химотрипсина Неалкогольная жировая болезнь печени Аутоиммунный гепатит Наследственная тирозинемия Болезнь Вильсона — Коновалова

В эту группу входят пациенты с циррозом, хроническим вирусным гепатитом В, хроническим вирусным гепатитом С, алкогольным циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени и другими метаболическими заболеваниями печени (Margero [et al.], 2005; Llovet [et al.], 2003). В настоящее время рекомендуемая стратегия скрининга для пациентов с циррозом печени включает в себя определение уровня сывороточного  $\alpha$ -фетопротейна (АФП) и ультразвуковое исследование печени каждые 6 мес. для выявления ГЦК на более ранней стадии заболевания (Flores [et al.], 2014).

Анализ публикаций базы данных *PubMed* по ключевым словам «маркеры» и «ГЦК» показал, что за последние 35 лет опубликовано более 3,5 тыс. статей, посвященных исследованию маркеров ГЦК. Несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных поиску молекулярных маркеров для ранней диагностики ГЦК, на сегодняшний день не существует идеального высокочувствительного и высокоспецифичного маркера ГЦК с универсальной диагностической полезностью. Остановимся на отдельных, наиболее перспективных с клинико-диагностической точки зрения молекулярных маркерах, которые применяются в клинической практике для диагностики ГЦК или могут рассматриваться как потенциальные маркеры для внедрения в клинико-лабораторную диагностику ГЦК.

### ***Эмбриональный антиген АФП как маркер ГЦК***

АФП является гликопротеином с молекулярной массой 70 кДа, состоит из 591 аминокислоты и содержит 4 % углеводных остатков. АФП синтезируется во время беременности эмбриональными клетками печени и желудочно-кишечного тракта, а также клетками желточного мешка. АФП осуществляет транспортную функцию — связывает полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в плаценте и переносит их из крови матери в кровь и клетки эмбриона. ПНЖК затем используются для построения клеточных мембран и синтеза сигнальных молекул эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов (Iturralde [et al.], 1991). В эмбриогенезе АФП играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки тканей плода, в защите плода и матери от встречной атаки иммунных систем, в ограничении влияния эстрогенов матери на плод. По мере завершения органогенеза синтез АФП снижается (Шмагель [и др.], 2002). В норме концентрация АФП в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин находится в концентрации менее 10 мкг/л (Johnson [et al.], 2002). В 1962 г. под руководством

иммунолога, д-ра биол. наук Г. И. Абелева был открыт синтез АФП опухолевыми клетками (Абелев [и др.], 1963). Использование АФП как сывороточного опухолевого маркера впервые было предложено в 1964 г. врачом-биохимиком, д-ром мед. наук. Ю. С. Татариновым (Tatarinov, 1963). Реакция Татарина — Абелева (Г. И. Абелев, р. 1928 г., советский иммунолог; Ю. С. Татаринов, р. 1928 г., советский биохимик),  $\alpha$ -фетопропротеиновый иммунохимический тест, используется на протяжении многих лет в качестве сывороточного маркера для выявления ГЦК.

При этом данный тест дает и ложноотрицательные результаты: у 15—30 % пациентов с ГЦК его уровень АФП может находиться в пределах референсных значений (Volk [et al.], 2007). С другой стороны, у пациентов с циррозом концентрация АФП в сыворотке значительно повышается даже в отсутствие ГЦК. Кроме того, в ряде клинических исследований АФП как маркер в программах наблюдений пациентов группы риска по ГЦК не доказал своей эффективности (Daniele [et al.], 2004). Тем не менее измерение концентрации АФП в сыворотке крови имеет прогностическое значение, если его уровень изначально повышен на этапе диагностики опухоли, и может быть использован как маркер для наблюдения за динамикой опухоли в процессе и после лечения пациентов с ГЦК, продуцирующей АФП (Gomaa [et al.], 2009).

### ***Гликированная изоформа-3 АФП***

АФП существует в трех гликированных изоформах (АФП-L1, АФП-L2 и АФП-L3), которые отличаются аффинностью связывания с лектин-агглютинином пищевой чечевицы. АФП-L1 является основной гликированной формой, которая обнаруживается при различных доброкачественных новообразованиях печени, тогда как АФП-L3 обнаруживается только в сыворотке крови пациентов с ГЦК. Чувствительность и специфичность определения составляет 96,9 и 92 %, соответственно. АФП-L3 (%) — это отношение концентрации АФП-L3 сыворотки крови к концентрации общего АФП сыворотки, выраженное в процентах. АФП-L3 (%) используется как онкомаркер для раннего выявления ГЦК в Японии (Singhal [et al.], 2012).

### ***Дез- $\gamma$ -карбоксипротромбин***

Дез- $\gamma$ -карбоксипротромбин (ДКП) — это атипичный белок, синтезируемый без участия витамина К. В случае, когда клетки печени подвергаются малигнизации, происходит нарушение вита-

мин К-зависимого карбоксилирования белков. В данном случае отсутствие  $\gamma$ -глутамил карбоксилирования приводит к накоплению ДКП (Naraki [et al.], 2002). Уровень ДКП сыворотки пациентов с ГЦК значительно выше, чем у пациентов с циррозом или хроническим гепатитом. Диагностическая чувствительность ДКП выше, чем у АФП, независимо от размеров опухоли (Baek [et al.], 2009). Сочетанное использование и обнаружение ДКП и АФП может улучшить диагностическую чувствительность и может быть применено для прогнозирования рецидива ГЦК в течение 6 мес. после операции (Yamamoto, 2009). Изменения уровня ДКП тесно коррелируют с размером ГЦК и степенью сосудистой инвазии. В связи с этим ДКП является более информативным маркером, чем АФП и АФП-L3 (Yamamoto, 2010).

### ***Глипикан-3***

Глипикан-3 (GPC3) — это семейство гепаран-сульфат протеогликанов, которые заякорены в клеточных мембранах посредством гликозилфосфатидилинозитола (Filmus J. [et al.], 2008). GPC3 участвует в регуляции роста, развитии, дифференциации и миграции клеток. Повышение уровня экспрессии GPC3 наблюдалось при ГЦК. Чувствительность и специфичность определения составляла 77 и 96 %, соответственно (Shirakava [et al.], 2009). На основании этих результатов предлагается использовать GPC3 в качестве молекулярного маркера для выявления ГЦК.

### ***Антиген плоскоклеточного рака***

Антиген плоскоклеточного рака (АПР) — ингибитор сериновой протеазы, впервые изолирован из карциномы шейки матки; обычно экспрессируется в эпителиальных опухолях и защищает опухолевые клетки от апоптоза. Уровень АПР значительно повышается в 93 % случаев из всех диагностированных ГЦК именно на ранних стадиях малигнизации (Guido [et al.], 2008). Чувствительность и специфичность определения составляли 84 и 46 %, соответственно (Giannelli [et al.], 2005). Высокая чувствительность и низкая специфичность определения АПР соответствует таковой для АФП, поэтому совместное определение концентрации АПР и АФП в сыворотке может быть информативным показателем для выявления ГЦК.

### ***АПР-IgM иммунный комплекс***

АПР-IgM ИК — циркулирующий иммунный комплекс, состоящий из АПР и IgM, который не определяется в сыворотке здоровых

людей. Однако при хронических гепатитах, циррозе и ГЦК АПР-IgM ИК обнаруживались в 18, 26 и 70 % случаев соответственно (Beneduce [et al.], 2005). Кроме того, у пациентов с циррозом, прогрессирующим в ГЦК, наблюдалось согласованное повышение концентрации АПР-IgM ИК в сыворотке с большей чувствительностью по сравнению с таковой для АФП (Pontisso [et al.], 2006).

### ***Белок Гольджи 73***

Белок Гольджи 73 (GP73) — мембранный белок (тип II) аппарата Гольджи, уровень которого повышается в сыворотке при заболеваниях печени, в частности ГЦК (Shi [et al.], 2011). В здоровой печени GP73 экспрессируется только в эпителиальных клетках желчных протоков и практически не обнаруживается в гепатоцитах (Riener [et al.], 2009). Было показано, что у пациентов с ГЦК и инфицированных HBV уровень GP73 в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с пациентами-носителями HBV без цирроза или здоровыми индивидуумами. Чувствительность определения составляет 76,9 % для GP73, тогда как для АФП — только 48,6 % (Zhou [et al.], 2012).

Идентификация фукозилированного GP73 (присутствие остатка углевода фукозы в молекуле GN73; FC-GP73) при ГЦК позволила увеличить чувствительность и специфичность выявления ГЦК до 90—100 %, однако при низкой концентрации общего GP73 определение FC-GP73 происходит с большой погрешностью, что затрудняет однозначную интерпретацию результатов (Drake [et al.], 2006). Роль GP73 в развитии ГЦК до конца не выяснена, а также инструментальные ограничения в определении FC-GP73 оставляют нерешенным вопрос введения маркера GP73 в клиническую практику.

### ***Белки теплового шока***

Белки теплового шока (БТШ) — это высококонсервативные белки стрессового ответа. Они защищают клетки и активируют репарацию повреждений, вызванных различными стимулами или стресс-факторами. БТШ экспрессируются при физиологических условиях и в условиях стресса, включая канцерогенез. БТШ70 и БТШ27 были обнаружены в ткани ГЦК (Joo [et al.], 2005). БТШ70 предлагается использовать как индикатор прогноза ГЦК. Повышение уровня его экспрессии наблюдалось в 282 из 392 случаев ГЦК (71,9 %), и только в 14 из 115 случаев БТШ70 экспрессировался в нетрансформированной ткани печени (Shin [et al.], 2011).

Чувствительность и специфичность определения БТШ70 составляла 57,5 и 85 % соответственно (Tremosini, 2012). Экспрессия БТШ27 связана с ГЦК только в случае инфекции HBV (Luk [et al.], 2006). Таким образом, БТШ27 и БТШ70 могут рассматриваться как потенциальные маркеры для диагностики ГЦК.

### **Альфа-фукозидаза**

Альфа-фукозидаза (АФУ) — лизосомальный фермент, обнаруженный во всех животных клетках, который осуществляет расщепление гликокоњуговатов, содержащих углевод фукозу. Активность АФУ сыворотки повышена у пациентов с ГЦК по сравнению со здоровыми индивидуумами или пациентами с хроническими заболеваниями печени. Чувствительность и специфичность определения составляют 81,7 и 70,7 %, соответственно. Комбинированное использование АФУ с АФП применяется для раннего выявления ГЦК (Giardina [et al.], 1992). Активность АФУ также повышена при сахарном диабете, панкреатите и гипотиреозе, а также варьирует в зависимости от этнической принадлежности пациента. Поэтому клиническая значимость этого фермента требует дальнейших исследований.

### **Цитокины**

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) участвует в регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, эмбриогенезе, ангиогенезе и функционировании иммунной системы. Высокий уровень экспрессии TGF- $\beta 1$  обнаружен в клетках ГЦК, а также в сыворотке у пациентов с ГЦК (Lee [et al.], 2012). TGF- $\beta 1$  и мРНК могут использоваться как чувствительные индикаторы диагностики ГЦК, которая индуцируется HBV с чувствительностью и специфичностью 89,5 и 94,0 %, соответственно, когда концентрация TGF- $\beta 1$  более 1,2  $\mu$  г/л (Dong [et al.], 2008).

### **Циркулирующие внеклеточные ДНК крови**

В последние десятилетия активно изучаются ДНК, циркулирующие в крови, концентрация и состав которых значительно изменяются при развитии онкологических заболеваний — цирДНК. Они могут быть перспективными высокочувствительными молекулярными маркерами для ранней диагностики злокачественных новообразований (Laktionov [et al.], 2004; Vlassov [et al.], 2010).

В организме существует два основных источника цирДНК: 1) фрагментированная ДНК, которая высвобождается в кровотоке

при гибели клеток вследствие апоптоза или некроза; и 2) секретированная ДНК из метаболически активных клеток. В цирДНК опухолевого происхождения наблюдаются такие специфические изменения молекулярной структуры, как мутации, метилирование и микросателлитные aberrации, изменения длин теломерных фрагментов, которые и отличают их цирДНК из нормальных клеток, что может быть надежным диагностическим инструментом для выявления опухоли в организме (Mittra [et al.], 2012). Например, уровень цирДНК связан с прогрессированием ГЦК и выживаемостью пациентов с НВВ. Было показано, что аллельный дисбаланс двух микросателлитных маркеров (D8S258 и D8S264) на коротком плече хромосомы 8 является прогностическим маркером выживаемости пациентов с ГЦК (Ren [et al.], 2006).

Другим прогностическим критерием риска развития ГЦК является относительная длина теломер (ОДТ) цирДНК. Анализ ОДТ сывороточной цирДНК у 140 пациентов с НВВ и ГЦК и 280 пациентов с НВВ, но без ГЦК показал, что большая длина ОДТ связана с повышенным риском развития ГЦК (Fu [et al.], 2012). Однако необходимы дополнительные исследования (например, установление референсных значений для ОДТ) для внедрения этого метода в клинично-лабораторную практику.

### **МикроРНК**

МикроРНК — короткие (примерно 18—25 пар нуклеотидов) некодирующие двухцепочные молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов за счет изменения активности трансляции мРНК, а также путем активации деградации мРНК или ремоделирования хроматина (Scaggiante [et al.], 2011; Grassi [et al.], 2013; Fabian [et al.], 2012). МикроРНК играют решающую роль в канцерогенезе, поскольку, контролируя экспрессию генов, они выполняют роль онкогенов или опухолевых супрессоров. Ключевая роль многих микроРНК состоит в контроле клеточной пролиферации и апоптоза, что напрямую связано с их участием в канцерогенезе (Wiemer, 2007). Идентифицированы микроРНК, которые участвуют в развитии и прогрессии ГЦК. Хорошо изучена роль микроРНК-122 в поддержании нормального фенотипа печени, но появление полиморфизмов по типу инсерции или делеции на участке связывания микроРНК-122 с нетранслируемым участком гена интерлейкина 1 $\alpha$  приводит к увеличению риска развития ГЦК (Gao [et al.], 2009). Анализ профиля экспрессии молекул микроРНК выборки образцов опухолей ГЦК показал, что в этих

образцах уровень экспрессии микроРНК-21 был существенно повышен (Volinia [et al.], 2006). Соответствующее повышение уровня экспрессии этой же молекулы микроРНК-21 было обнаружено и в сыворотке крови пациентов с ГЦК, которое было достоверно выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом или здоровых индивидуумов. ROC-анализ выявил, что чувствительность и специфичность определения микроРНК-21 составляет 87,3 и 92,0 % соответственно, что отличает пациентов с ГЦК от здоровых индивидуумов по уровню экспрессии микроРНК-21. Следовательно, микроРНК-21 может рассматриваться как маркер ГЦК (Tomimaru [et al.], 2012).

Сообщается о микроРНК-132 (является опухолевым супрессором), уровень экспрессии которой снижается при развитии ГЦК у пациентов, инфицированных HBV. Онкопротеин HBx, кодируемый HBV, вызывает гиперметилирование промотора микроРНК-132. Это приводит к снижению уровня экспрессии микроРНК-132 и, как следствие, вызывает активацию фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В-зависимого сигнального пути, который стимулирует развитие ГЦК. Таким образом, микроРНК-132 может рассматриваться в качестве селективного маркера ГЦК в группе пациентов — носителей HBV (Wei [et al.], 2013).

### ***Эпигенетические изменения***

Эпигенетические изменения являются наследственными изменениями в характере экспрессии генов или фенотипа клетки при участии механизмов, не затрагивающих последовательности геномной ДНК. Эпигенетические изменения модифицируют транскрипцию через потенциально обратимые механизмы: метилирование ДНК, ковалентная модификация гистонов и ремоделирование нуклеосомы. Доказано, что эпигенетические изменения играют решающую роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний (Ballestar [et al.], 2008). Полногеномное гипометилирование — частое явление при раке, в частности при ГЦК, приводит к нестабильности генома и ассоциировано с более низкой степенью дифференциации и большими размерами опухоли (Calvisi [et al.], 2007). Кроме того, гипометилирование промоторов ведет к реактивации онкогенов (с-мус или RAS) в ГЦК (Nishigaki [et al.], 2005). С помощью метода логистической регрессии было показано, что гипометилирование LINE-1 (длинные диспергированные повторы в молекуле ДНК) из ДНК лейкоцитов 305 пациентов увеличивает риск развития ГЦК (Wu [et al.], 2012).

## Алкогольдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа

Нами предприняты усилия по поиску новых молекулярных маркеров для раннего выявления ГЦК у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Одной из ключевых ферментных систем в печени является система алкогольдегидрогеназа/ацетальдегиддегидрогеназа (АДГ/АльдДГ), которые играют важную роль в метаболизме многих физиологически активных веществ, катализируют реакции окисления или восстановления, обладая широкой субстратной специфичностью (рис. 4.1). АДГ и АльДГ защищают организм от избытка токсичных соединений: спиртов, альдегидов, продуктов перекисного окисления липидов, канцерогенов и некоторых экзогенных ксенобиотиков. С другой стороны, в определенных процессах АДГ может продуцировать и повреждающие соединения (Höog [et al.], 2001; Vasiliou [et al.], 1994).

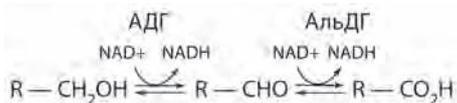


Рис. 4.1. АДГ и АльДГ катализируют окислительно-восстановительные реакции обмена эндо- и экзогенных соединений. Приведен пример окисления спиртов и альдегидов

В связи с тем, что система АДГ/АльдДГ участвует в метаболизме эндо- и экзогенных, в том числе токсичных, соединений, то нарушение ее функционирования в результате инфицирования печени вирусом гепатита предположительно может являться показателем злокачественной трансформации клеток печени.

### 4.2. Гепатоцеллюлярная карцинома у больных хроническим вирусным гепатитом

Нами были измерены активности ферментов АДГ и АльДГ в сыворотке крови пациентов (коренных жителей — якутов — и проживающих на территории Якутии европейцев) с хроническим вирусом гепатита В в стадии цирроза, у которых впоследствии была диагностирована ГЦК (неопубликованные данные). Активности АДГ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В в стадии цирроза из группы коренных жителей Республики Якутия и группы европейцев были сопоставимы —  $1,12 \pm 0,04$  мкмоль/л · мин и  $1,14 \pm 0,21$  мкмоль/л · мин, соответственно (табл. 4.2).

**Активности АДГ и АльДГ в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом С в стадии цирроза и в группе контроля**

Группа		Показатель		
		АДГ, мкмоль/л · мин	АльДГ, мкмоль/л · мин	АльДГ/АДГ
ХГВ-ЦП	Коренные, <i>n</i> = 35	1,12 ± 0,04	0,85 ± 0,03	0,76
	Европеоиды, <i>n</i> = 30	1,14 ± 0,21	1,05 ± 0,19	0,92
Контроль (здоровые лица)	Коренные, <i>n</i> = 25	0,21 ± 0,01	16,0 ± 1,5	76,2
	Европеоиды, <i>n</i> = 42	0,20 ± 0,07	17,9 ± 2,5	89,5

В группе здоровых индивидуумов (коренных и европеоидов) активности АДГ были ниже в 5,3 и 5,7 раза, соответственно, т. е. на фоне хронического гепатита В и развития цирроза происходила активация АДГ. Ранее было показано, что на фоне хронической HBV-инфекции и фиброза печени увеличивается активность перекисного окисления липидов сыворотки (Duugu [et al.], 2012). Таким образом, у пациентов с гепатитом В в стадии цирроза компенсаторно повышается активность АДГ для утилизации токсичных продуктов перекисного окисления липидов.

Как видно из табл. 4.2, у коренных жителей с хроническим гепатитом В в стадии цирроза активность АльДГ составляла  $0,85 \pm 0,03$  мкмоль/л·мин, а у европеоидов с аналогичным диагнозом активность АльДГ была  $1,05 \pm 0,19$  мкмоль/л · мин, тогда как в группах здоровых индивидуумов эти показатели были значительно выше, т. е. в 18,8 и 17,0 раз соответственно. Как следует из табл. 4.2, соотношение активностей АльДГ к АДГ в группах с пациентами с хроническим гепатитом В в стадии цирроза свидетельствует о повышении концентрации в организме токсичных альдегидов, которые, с одной стороны, подвергая ковалентной модификации белки организма, могут свидетельствовать о развитии аутоиммунных воспалительных процессов в печени, а с другой — обладают генотоксическим действием (Seitz [et al.], 2010), и их избыточное накопление ассоциируется с повышенным риском злокачественного перерождения клеток печени (Wang [et al.], 2000). В работе Jelski W. [et al.], 2008 было показано, что активность АДГ

в сыворотке на 44 % выше у пациентов без хронического вирусного гепатита с ГЦК по сравнению со здоровыми индивидуумами, в то время как активность АльДГ сыворотки практически не отличалась в вышеупомянутых группах обследуемых (Jelski [et al.], 2008). В связи с этим для изучения динамики изменений активностей АДГ и АльДГ представляется интересным провести сравнительное исследование активностей АДГ и АльДГ как минимум в четырех группах обследуемых:

- 1) с хроническим вирусным гепатитом без признаков цирроза;
- 2) с хроническим вирусным гепатитом в стадии цирроза;
- 3) с хроническим вирусным гепатитом и ГЦК;
- 4) здоровые индивидуумы.

Полученные данные будут необходимы для установления роли системы АДГ/АльДГ в патогенезе ГЦК и валидации теста «АДГ/АльДГ» для использования в качестве молекулярного маркера ранней диагностики ГЦК.

Учитывая высокую информативную значимость маркеров для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы, требуется проведение дальнейших исследований в этой области. Перспективными в этом плане могут быть поиски, направленные на выявление опухолеспецифических нуклеиновых кислот, циркулирующих в крови, которые могут быть обнаружены современными высокочувствительными методами молекулярной биологии. Существенным ограничением данного подхода может быть относительно высокая стоимость молекулярно-биологических методов. В связи с этим нами ведутся исследования по внедрению более дешевых энзимологических методов, в частности активности АДГ/АльДГ как диагностического маркера гепатоцеллюлярной карциномы. На данном этапе нами проводится валидация этой методики и формирование референсных интервалов для различных групп обследуемых индивидуумов.

#### **4.3. Роль генотипов в развитии первичного рака печени**

Нами проводились совместные исследования в Республике Саха (Якутия) с определением активности АДГ и АльДГ для подтверждения ГЦК. На основании данных серологических и молекулярно-биологических исследований пациенты с хроническими вирусными гепатитами в стадии цирроза печени ( $n = 354$ ) распределены на три группы (табл. 4.3):

- 1) с ХГС — 143 чел. (40,4 %);

- 2) с ХГВ — 68 чел. (19,2 %);  
 3) с ХГД — 143 чел. (40,4 %).

Среди этих больных выявлено 53 случая ППП. Частота развития рака печени при ХГД составила 18,9 % и достоверно выше, чем при ХГВ и ХГС, 14,7 % и 11,2 % соответственно. Всего было выявлено 24 случая репликации вирусов.

Таблица 4.3

**Число больных с ХВГ в цирротической стадии, у которых установлен диагноз гепатокарциномы и определена репликация вирусов**

ХВГ в цирротической стадии	Всего больных	Выявлен ППП (абс. ч.)
Хронический гепатит В	68	10
Хронический гепатит D	143	27
Хронический гепатит С	143	16
Всего	354	53

ПЦР анализ показал, что среди 38 обследованных больных на фоне формирования первичного рака печени сохранялась репликативная активность вирусов. Более чем у половины из 17 обследованных больных с ХГД репликативную активность проявляла РНК HDV — 64,7 % (11 чел.), в трети случаев обнаружена микст-репликация РНК HDV и ДНК HBV — 35,3 % (6 чел.) (табл. 4.4), при циррозе печени ( $n = 27$ ) микст-репликация HBV и HDV обнаружена в 63 % случаев, монорепликация HDV у 37 % больных с HDV-инфекцией. Таким образом, микст-репликация HDV и HBV приводит к циррозу печени достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, а монорепликация HDV ( $p < 0,05$ ) — к первичному раку печени.

Результаты корреляционного анализа выявили значимую связь между заболеваемостью раком печени и носительством HBsAg ( $r = 0,64$ ), антител к вирусу гепатита С ( $r = 0,47$ ) среди населения республики. А по медико-географическим зонам Якутии выявили наличие прямой средней связи в западной ( $r = 0,65$ ), центральной ( $r = 0,58$ ) и слабой связи в заполярной ( $r = 0,36, p < 0,05$ ) Якутии, в которых регистрировалась высокая инфицированность вирусом гепатита В. Таким образом, частота заболеваемости печеночноклеточным раком печени зависит от уровня инфицированности населения вирусными гепатитами В, С и D.

Анализ результатов молекулярно-биологической диагностики у больных с ППП показал, что у 38 обследованных больных на фоне формирования печеночноклеточного рака сохранялась репликативная активность вирусов гепатита (см. табл. 4.4).

Таблица 4.4

**Результаты выявления РНК и ДНК вирусов гепатитов  
по данным ПЦР (n = 38)**

Количество больных, чел.	Результаты ПЦР	Абс.	%
HDV — 17	Монорепликация HDV	11	64,7
	Микст-репликация HDV + HBV	6	35,3
HBV — 13	Репликация HBV	10	76,9
	Без репликации HBV	3	23,1
HCV — 8	Репликация HCV	8	100

Более чем у половины из 17 обследованных больных с ХГД репликативную активность проявляла РНК HDV, и только в трети случаев обнаружили микст-репликацию — РНК HDV и ДНК HBV. После тестирования сывороток крови у больных с ХГВ выявили активность ДНК HBV у 10 чел., а в каждом четвертом случае на фоне положительных HBsAg и анти-HBc суммарных отсутствовала репликация HBV-инфекции. Репликативная активность вируса гепатита С была сохранена у всех 8 обследованных больных раком печени при ХГС.

Генотипирование изолятов вирусных гепатитов проведено в образцах крови у 19 из 38 обследованных. При исследовании вирусного гепатита D из числа пяти обследованных с микст-репликацией ДНК HBV и РНК HDV у трех больных вирус В представлен генотипом D, у двух больных — генотипом А, и у этих больных изоляты вируса D принадлежали в трех случаях к I и в двух — к II генотипам (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Генотипы вирусов В, С и D у больных  
с первичным раком печени (n = 20)**

Генотипы вирусов	Генотип HBV		Генотип HDV		Генотип HBV
	D	A	I	II	
HDV (n = 5)	3	2	3	2	—
HBV (n = 10)	7	3	—	—	—
HCV (n = 5)	—	—	—	—	5
Всего	10 (66,7 %)	5 (33,3 %)	3 (60 %)	2 (40 %)	5 (100 %)

Из 10 больных с репликацией ДНК HBV изоляты вируса у семи пациентов принадлежали к генотипу D, у трех больных — к генотипу А. Серогенотипирование изолятов HCV было проведено пяти пациентам, у которых был обнаружен РНК HCV генотип Ib.

Таким образом, среди 15 обследованных больных с репликацией ДНК HBV преобладал генотип D (66,7 %) над генотипом А (33,3 %). При репликации РНК HDV обнаружен генотип I в 60 % случаев, генотип II — в 40 % случаев. Изоляты РНК HCV у пяти больных были представлены генотипом 1b (100 %).

Изучение многолетней заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D в Республике Саха (Якутия) позволило уточнить частоту различных нозологических форм болезни (хронические гепатиты, вирусоносительство, цирроз и рак печени). Высокий уровень регистрации заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D в популяции свидетельствует о широкой циркуляции этих возбудителей на территории Якутии и коррелирует с частотой выявляемости первичного рака печени у больных вирусными гепатитами.

Наибольшая частота развития первичного рака печени наблюдается при генотипе D HBV-инфекции, генотипе I HDV-инфекции, генотипе 1b HCV-инфекции. Заслуживает внимания тот факт, что репликативная активность вирусов гепатитов сохраняется у больных при первичном раке печени вплоть до летального исхода.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости противовирусной терапии на любых стадиях заболевания, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Особенно это важно в начале болезни, т. е. когда начинает формироваться III и IV стадии фиброза печени. Без участия гепатохирургов решить этот вопрос бывает крайне сложно. Именно поэтому в КИБ им. С. П. Боткина было открыто инфекционно-хирургическое отделение для больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени, а также для своевременной диагностики портальной гипертензии, степени ее прогрессии и необходимости лечения таких больных, и больных с выраженным асцитом, и была привлечена кафедра гепатологической хирургии Северо-Западного медицинского государственного университета им. И. И. Мечникова (ранее СПбМАПО). На базе этого отделения были выполнены кандидатские и докторские диссертации гепатохирургов, которые оказывали врачам-инфекционистам помощь в лечении больных еще до того, как назначалась противовирусная терапия, и в последующем — по мере необходимости. Благодаря сотрудничеству инфекционистов и гепатохирургов удалось спасти большое количество жизней, провести адекватную противовирусную терапию и предотвратить развития первичного рака печени. Выдающаяся роль в открытии этих отделений принадлежит Борису Александру Евгеньевичу, который разработал современные методы хирургической коррекции эндоваскулярных

вмешательств, направленных на лечение асцитического синдрома при циррозе печени. Он был удостоен Государственной премии правительства Российской Федерации совместно с соавтором настоящего руководства В. А. Кащенко.

#### Литература к главе 4

1. *Абелев Г. И., Перова С. Д., Храмова Н. И.* [и др.]. Эмбриональный сывороточный  $\alpha$ -глобулин и его синтез перевиваемыми гепатомами мышей // Биохимия. — 1963. — Vol. 28. — № 4. — P. 625—634.
2. *Багненко С. Ф., Резник О. Н., Кабанов М. Ю.* [и др.]. Трансплантация печени у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 37—45.
3. *Бугаева Т. Т.* Характеристика печеночноклеточного рака при хроническом вирусном гепатите. — СПб., 2010. — С. 145.
4. *Гранов А. М., Гранов Д. А., Жеребцов Ф. К.* [и др.]. Опыт 100 трупных трансплантаций печени в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2013. — Т. 171. — № 2. — С. 74.
5. *Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В.* [и др.]. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. Колопроктология. — 2009. — Т. 19. — № 1. — С. 4—15.
6. *Кершенгольц Б. М.* Этанол и ацетальдегид в организмах растений и животных : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1992. — 49 с.
7. *Мельцер И. М.* Альдегидзависимые механизмы неспецифической адаптации в патогенезе вирусных гепатитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. М. Мельцер. — Новосибирск, 1999. — 36 с.
8. *Слепцова С. С., Рахманова А. Г., Бугаева Т. Т.* Вирусные гепатиты как основные факторы формирования цирроза печени в Республики Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — № 2. — С. 106—109.
9. *Alberti A., Benvegna L., Voccato S.* [et al.]. Natural of initially mild chronic hepatitis C // Dig. Liver Dis. — 2004. — P. 646—654.
10. *Baek Y. H., Lee J. H., Jang J. S.*, [et al.]. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP // Hepatogastroenterology. — 2009. — Vol. 56. — P. 763—767.
11. *Ballestar E., Esteller M.* Epigenetic gene regulation in cancer // Adv. Genet. — 2008. — Vol. 61. — P. 247—267.
12. *Beneduce L., Castaldi F., Marino M.* [et al.]. Squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complexes as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma // Cancer. — 2005. — Vol. 103. — P. 2558—2565.
13. *Bosch F. X., Ribes J., Cléries R.* [et al.]. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Clin Liver Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 191—211.
14. *Calvisi D. F., Ladu S., Gorden A.* [et al.]. Mechanistic and prognostic significance of aberrant methylation in the molecular pathogenesis of

- human hepatocellular carcinoma // *J Clin Invest.* — 2007. — Sep. — Vol. 117 (9). — P. 2713—2722.
15. *Cole P., Morrison A. S.* Basic issues in population screening for cancer // *J. Natl. Cancer. inst.* — 1980. — Vol. 64. — P. 1263—1272.
  16. *Daniele B., Bencivenga A., Megna A. S.* [et al.]. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* 2004. — Nov. — Vol. 127. — 5 Suppl. 1. — S. 108—112.
  17. *Dong Z. Z., Yao D. F., Yao M.* [et al.]. Clinical impact of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2008. — Vol. 7. — P. 288—295.
  18. *Duygu F., Karsen H., Aksoy N.* [et al.]. Relationship of oxidative stress in hepatitis B infection activity with HBV DNA and fibrosis // *Ann Lab. Med.* — 2012. — Mar. — Vol. 32 (2). — P. 113—118.
  19. *Drake R. R., Schwegler E. E., Malik G.* [et al.]. Lectin capture strategies combined with mass spectrometry for the discovery of serum glycoprotein biomarkers // *Mol Cell Proteomics.* — 2006. — Vol. 5. — P. 1957—1967.
  20. *Fabian M. R., Sonenberg N.* The mechanics of mirnamediated gene silencing: a look under the hood of mirisc // *Nat Struct Mol Biol.* — 2012. — Vol. 19. — P. 586—593.
  21. *Filmus J., Capurro M., Rast J.* Glypicans // *Genome Biol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 224.
  22. *Flores A., Marrero J. A.* Emerging trends in hepatocellular carcinoma: focus on diagnosis and therapeutics // *Clin Med insights Oncol.* — 2014. — May. — Vol. 19 (8). — P. 71—76.
  23. *Fu X., Wan S., Hann H. W.* [et al.]. Relative telomere length: a novel non-invasive biomarker for the risk of non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection // *Eur J Cancer.* — 2012. — Vol. 48. — P. 1014—1022.
  24. *Gao Y., He Y., Ding J.* [et al.]. An insertion/deletion polymorphism at miRNA-122-binding site in the interleukin-1alpha 3' untranslated region confers risk for hepatocellular carcinoma // *Carcinogenesis.* — 2009. — Vol. 30. — P. 2064—2069.
  25. *Giannelli G., Marinosci F., Sgarra C.* [et al.]. Clinical role of tissue and serum levels of SCCA antigen in hepatocellular carcinoma // *Int. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 116. — P. 579—583.
  26. *Giardina M. G., Matarazzo M., Varriale A.* [et al.]. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70. — P. 1044—104.
  27. *Gomaa A. I., Khan S. A., Leen E. L.* [et al.]. Diagnosis of hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol.* — 2009. — 21 Mar. — Vol. 15 (11). — P. 1301—1314.
  28. *Grassi G., Scaggiante B., Dapas B.* [et al.]. Therapeutic potential of nucleic acid-based drugs in coronary hyper-proliferative vascular diseases // *Curr Med Chem.* — 2013. — Vol. 20. — P. 3515—3538.
  29. *Guido M., Roskams T., Pontisso P.* [et al.]. Squamous cell carcinoma antigen in human liver carcinogenesis // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 445—447.

30. *Hadziyannis S. J.* Review: hepatitis delta // *J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 12. — № 4. — P. 289—298.
31. *Höög J. O., Hedberg J. J., Strömberg P.* [et al.]. Mammalian alcohol dehydrogenase — functional and structural implications // *J Biomed Sci.* — 2001. — Jan-Feb. — Vol. 8 (1). — P. 71—76.
32. *Iturralde M., Alava M. A., Gonzalez B.* [et al.]. Effect of AFP and albumin on the uptake of polyunsaturated fatty acids by rat hepatoma cells and fetal rat hepatocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991. — Vol. 1086. — P. 81—88.
33. *Jelski W., Zalewski B., Szmitkowski M.* Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with liver cancer // *J Clin Lab Anal.* — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 204—209.
34. *Jemal A., Bray F., Center M. M.* [et al.]. Global cancer statistics, CA Cancer // *J Clin.* — 2011. — Vol. 61. — P. 69—90.
35. *Johnson P. J.* Tumor markers in primary malignancies of the liver / *E. P. Diamandis, H. A. Fritsch, H. Lilja* [et al.] ed. // *Tumor Markers — Physiology, pathobiology, technology and clinical applications.* Washington. — 2002. — AACC Press. — 2002. — Chapter 22. — P. 269—279.
36. *Joo M., Chi J. G., Lee H.* Expressions of HSP70 and HSP27 in hepatocellular carcinoma // *J Korean Med Sci.* — 2005. — Vol. 20. — P. 829—834.
37. *Laktionov P. P., Tamkovich S. N., Rykova E. Y.* [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* — 2004. — Oct. — Vol. 23 (6—7). — P. 879—883.
38. *Lee D., Chung Y. H., Kim J. A.* [et al.]. Transforming growth factor beta 1 overexpression is closely related to invasiveness of hepatocellular carcinoma // *Oncology.* — 2012. — Vol. 82. — P. 11—18.
39. *Llovet J. M., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 1907—1917.
40. *Luk J. M., Lam C. T., Siu A. F.* [et al.]. Proteomic profiling of hepatocellular carcinoma in Chinese cohort reveals heat-shock proteins (Hsp27, Hsp70, GRP78) up-regulation and their associated prognostic values // *Proteomics.* — 2006. — Vol. 6. — P. 1049—1057.
41. *Marrero J. A., Hussain H. K., Nghiem H. V.* [et al.]. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass // *Liver Transpl.* — 2005. — Vol. 11. — P. 281—289.
42. *Mittra I., Nair N. K., Mishra P. K.* Nucleic acids in circulation: are they harmful to the host? // *J. Biosci.* — 2012. — Vol. 37. — P. 301—312.
43. *Naraki T., Kohno N., Saito H.* [et al.]. Gamma-carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin // *Biochim Biophys Acta.* — 2002. — Vol. 1586. — P. 287—298.
44. *Nishigaki M., Aoyagi K., Danjoh I.* [et al.]. Discovery of aberrant expression of R-RAS by cancer-linked DNA hypomethylation in gastric cancer

- using microarrays // *Cancer Res.* — 2005. — 15 Mar. — Vol. 65 (6). — P. 2115—2124.
45. *Parmelee D. C., Evenson M. A., Deutsch H. F.* The presence of fatty acids in human alpha-fetoprotein // *J. Biol. Chem.* — 1978. — Vol. 253. — P. 2114—2119.
  46. *Pontisso P., Quarta S., Caberlotto C.* [et al.]. Progressive increase of SCCA-IgM immune complexes in cirrhotic patients is associated with development of hepatocellular carcinoma // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 119. — P. 735—740.
  47. *Ren N., Qin L. X., Tu H.* [et al.]. The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 132. — P. 399—407.
  48. *Riener M. O., Stenner F., Liewen H.* [et al.]. Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas // *Hepatology.* — 2009. — P. 49. — 1602—1609.
  49. *Scaggiante B., Dapas B., Farra R.* [et al.]. Improving siRNA bio-distribution and minimizing side effects // *Curr Drug Metab.* — 2011. — Vol. 12. — P. 11—23.
  50. *Seitz H. K., Stickel F.* Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism // *Genes. NUTR.* — 2010. — Jun. — Vol. 5 (2). — P. 121—128.
  51. *Shi Y., Chen J., Li L.* [et al.]. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma // *Technol. Cancer. Res. Treat.* — 2011. — Vol. 10. — P. 287—294.
  52. *Shin E., Ryu H. S., Kim S. H.* [et al.]. The clinico-pathological significance of heat shock protein 70 and glutamine synthetase expression in hepatocellular carcinoma // *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2011. — Vol. 18. — P. 544—550.
  53. *Shirakawa H., Kuronuma T., Nishimura Y.* [et al.]. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer // *Int. J. Oncol.* — 2009. — Vol. 34. — P. 649—656.
  54. *Singhal A., Jayaraman M., Dhanasekaran D. N.* [et al.]. Molecular and serum markers in hepatocellular carcinoma: predictive tools for prognosis and recurrence // *Crit Rev Oncol Hematol.* — 2012. — Vol. 82. — P. 116—140.
  55. *Tatarinov Yu. S.* Detection of embryosppecific alpha-globulin in serum of patients with primary liver cancer // In I-st All-Union Biochem Cong Abstr Book. — Moscow : Leningrad, 1963. — Vol. 2. — P. 274.
  56. *Tomimaru Y., Eguchi H., Nagano H.* [et al.]. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 167—175.
  57. *Tremosini S., Forner A., Boix L.* [et al.]. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and gluta-

- mine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 1481—1487.
58. *Vasiliou V., Pappa A., Estey T.* Role of human aldehyde dehydrogenases in endobiotic and xenobiotic metabolism // *Drug Met Rev.* — 1994. — Vol. 36. — P. 279—299.
  59. *Vlassov V. V., Laktionov P. P., Rykova E. Y.* Circulating nucleic acids as a potential source for cancer biomarkers // *Curr Mol Med.* — 2010. — Mar. — Vol. 10 (2). — P. 142—165.
  60. *Volinia S., Calin G. A., Liu C. G.* [et al.]. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets // *Proc Natl Acad Sci.* — 2006. — USA. — Vol. 103. — P. 2257—2261.
  61. *Volk M. L., Hernandez J. C., Su G. L.* [et al.]. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3 // *Cancer Biomark.* — 2007. — Vol. 3 (1). — P. 79—87.
  62. *Wang M., McIntee E. J., Cheng G.* [et al.]. Identification of DNA adducts of acetaldehyde // *Chem Res Toxicol.* — 2000. — Nov. — Vol. 13 (11). — P. 1149—1157.
  63. *Wei X., Xiang T., Ren G.* [et al.]. MiR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A // *Cell Signal.* — 2013. — Vol. 25. — P. 439—446.
  64. *Wiemer E. A.* The role of micrnas in cancer: no small matter // *Eur. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 43. — P. 1529—1544.
  65. *Wu H. C., Wang Q., Yang H. I.* [et al.]. Global dna methylation levels in white blood cells as a biomarker for hepatocellular carcinoma risk: a nested case — control study // *Carcinogenesis.* — 2012. — Vol. 33 (7). — P. 1340—1345.
  66. *Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y.* [et al.]. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 2795—2804.
  67. *Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y.* [et al.]. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 1272—1282.
  68. *Zhdanov K., Lobzin Y., Mukomolov S.* Clinical and morphologic features in HCV asymptomatic «carriers» // *J. of Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — № 1. — P. 214.
  69. *Zhou Y., Yin X., Ying J.* [et al.]. Golgi protein 73 versus alpha-fetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis // *B-C Cancer.* — 2012. — Vol. 12. — P. 17.

### **ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**

Возможным этапом развития хронических вирусных гепатитов является формирование цирроза печени и синдрома портальной гипертензии. Именно осложнения портальной гипертензии являются основной точкой приложения хирургических вмешательств. Среди осложнений, традиционно рассматриваемых в рамках хирургической тематики, следует отметить варикозные кровотечения, асцитический синдром, цитопенический синдром. Прогресс современных технологий лечения и развитие новых лекарственных форм постоянно суживает пространство для действий хирурга. Сегодня правильнее говорить не о хирургических методах лечения больных, а о вовлечении хирурга в мультидисциплинарную гепатологическую команду. Уходят в прошлое многочисленные вмешательства при асцитическом синдроме и спленомегалии. Пожалуй, только варикозное кровотечение требует обязательного участия хирургов в ведении пациентов с циррозом печени. Именно проблеме кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка мы и посветили большую часть работы. Обсуждение этих вопросов следует начать с рассмотрения патофизиологических механизмов развития портальной гипертензии и формирования патологического portoазигального пути венозного кровотока.

#### **5.1. Патофизиологические изменения при портальной гипертензии**

В настоящее время под синдромом портальной гипертензии понимается своеобразная форма нарушения регионарного кровообращения, которая характеризуется увеличением градиента давлений между портальным и кавальным венозными бассейнами. В норме величина портального давления составляет до 10 мм рт. ст. Портальная гипертензия возникает при увеличении давления в воротной вене свыше 12 мм рт. ст. Увеличение сопротивления на различном уровне воротного кровотока приводит к формированию портосистемных коллатералей.

## Патофизиологические теории

Исходя из самого определения портальной гипертензии, очевидно, что неотъемлемым признаком у этой категории больных является повышение портального давления. Однако более патогномичным для внутрипеченочной формы портальной гипертензии является не увеличение абсолютных цифр портального давления, а изменение портопеченочного градиента, т. е. увеличение различий между портальным (синусоидальным) давлением и давлением в печеночных венах. Градиент давлений ( $P_1 - P_2$ ), как и градиент в любых гидродинамических системах, является результатом взаимодействия двух основных факторов — потока ( $Q$ ) и сопротивления  $R$ . Математическим отражением этого взаимодействия является закон Ома:

$$P_1 - P_2 = Q \cdot R,$$

где  $P_1 - P_2$  — градиент давлений на протяжении сосуда, а применительно к внутрипеченочной форме портальной гипертензии — портопеченочный градиент. В свою очередь, показатель сопротивления или резистентности ( $R$ ) определяется законом Пуазейля, который может быть представлен математически:

$$R = 8nL/\pi r^4,$$

где  $n$  — показатель вязкости;  $L$  — длина сосуда;  $r$  — его радиус. Поскольку длина сосуда и вязкость крови являются относительно стабильными показателями, сосудистая резистентность определяется главным образом радиусом сосуда, причем в связи с возведением показателя  $r$  в IV степень его даже минимальные изменения вызывают существенную динамику сосудистого сопротивления.

Исходя из двойного влияния на портальное давление как потока крови, так и сосудистого сопротивления, существуют две теории патогенеза портальной гипертензии. В соответствии с ретроградной теорией («*backward*» *flow*) повышение портального давления является следствием увеличения сосудистого сопротивления на уровне печени при относительно стабильном притоке крови в висцеральный бассейн. В изолированном виде данная теория не объясняет, почему при формировании многочисленных портосистемных коллатералей, наблюдаемых при циррозе печени, не происходит нормализации портального давления, а, напротив, портальная гипертензия прогрессирует. Другая гипотеза связывает гипертензию в портальной системе с повышением притока крови («*forward*» *flow* — антеградная теория). Еще G. Vanty в 1883 г. опи-

сал сочетание спленомегалии, лейкопении и анемии. Он одним из первых выдвинул предположение, что портальная гипертензия при циррозе печени является результатом повышенного притока крови по селезеночной артерии. В первой половине XX в. эта теория не нашла большого числа сторонников. Исследования последних десятилетий раскрыли множество фактов, позволяющих по-новому интерпретировать идеи G. Banty.

### ***Повышение печеночного сосудистого сопротивления при циррозе печени***

В нормальных условиях печеночная сосудистая резистентность невелика. Существуют физиологические колебания кровенаполнения портального сосудистого бассейна без значительного увеличения портального давления. Регуляция портального кровотока осуществляется преимущественно за счет изменений сосудистого сопротивления на уровне висцеральных артериол. При циррозе печени, в условиях нарушения естественной сосудистой архитектоники, наблюдается увеличение печеночного сопротивления. Причиной увеличения сосудистого сопротивления является сдавление терминальных венул узлами регенерации. Позднее были получены сведения о развитии соединительной ткани вокруг терминальных печеночных венул, их воспалительных, окклюзивных изменениях, «коллагенизации» синусоидов. Утолщение базальной мембраны синусоидов, ее капилляризация приводят к увеличению гидродинамического синусоидального сопротивления. В увеличении внутрипеченочной сосудистой резистентности могут принимать участие избыточная пролиферация и сокращение эндотелиальных клеток и миофибробластов сосудистой стенки. Изменение сосудистого тонуса может быть обусловлено как нарушением соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов, так и нарушением чувствительности к их воздействиям клеточных рецепторов. Это определяет возможность фармакологической коррекции портальной гипертензии.

Таким образом, повышение печеночного сосудистого сопротивления является результатом взаимодействия комплекса органических и функциональных нарушений. По локализации поражения можно выделить пресинусоидальный, синусоидальный, постсинусоидальный и смешанный уровни блока. В зависимости от обратимости изменений целесообразно выделять необратимые или органические поражения и потенциально обратимые или функциональные изменения.

## *Повышение притока крови в портальную систему*

В соответствии с современными представлениями портальная гипертензия рассматривается как совокупность полиорганных нарушений, связанных с изменениями гемодинамики на регионарном и системном уровнях. Хорошо известно существование характерного для септического шока с полиорганной недостаточностью гипердинамического состояния, при котором наблюдаются повышение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях при портальной гипертензии были выявлены схожие гемодинамические изменения. На регионарном уровне гипердинамическая циркуляция характеризуется увеличением портального венозного кровотока.

Повышение притока крови в бассейн воротной вены может рассматриваться как одно из проявлений формирования генерализованной гипердинамической гемоциркуляции, характеризующейся высоким сердечным выбросом и низким общим периферическим сопротивлением. Указанные гемодинамические сдвиги появляются на самых ранних этапах развития портальной гипертензии, часто еще при малоизмененном функциональном состоянии печени и предшествуют клинической манифестации заболевания. Имеется параллелизм усугубления гипердинамического статуса и прогрессирования основного патологического процесса.

Снижение периферического сосудистого сопротивления связано с действием эндогенных вазодилататоров. Наиболее изученными медиаторами полнокровия являются глюкагон, желчные кислоты и оксид азота.

Известно, что глюкагон является одним из наиболее сильных вазодилататоров. Механизм действия глюкагона двойной: расслабление гладкой мускулатуры сосудов и снижение чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам, таким как ангиотензин-2, вазопрессин, норэпинефрин. Селективное удаление его специфической антисывороткой приводит к 30 % уменьшению висцерального кровотока при экспериментальной портальной гипертензии. Введение гормона больным циррозом печени способствует значительному усилению внутриорганный гемодинамики.

Желчные кислоты играют важную роль в развитии портального венозного полнокровия после приема пищи. Данное состояние непродолжительно и не имеет каких-либо негативных последствий, так как большая часть желчных кислот абсорбируется печенью и

лишь их небольшое количество попадает в периферический кровоток. У больных циррозом печени концентрация этих веществ в крови резко повышена и находится в прямой зависимости от степени портосистемного шунтирования.

В последние годы много внимания уделяется эндогенному вазодилататору — нитрооксиду (эндотелиальный релакс-фактор). Нитрооксид — сильный вазодилататор эндотелиального происхождения. Доказано, что повышение секреции нитрооксида может значительно способствовать сосудистой гипореактивности к эндогенным вазоконстрикторам. Блокада действия нитрооксида приводит к значительному снижению системной и органной гипердинамической гемоциркуляции.

Другие субстанции, включая нейропептиды, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид и эстрогены, вызывают органную вазодилатацию в фармакологических дозах, которые не достигаются в физиологических условиях. Периферическая вазодилатация, внутриорганный венозный застой, развитие артериовенозных шунтов приводят к снижению эффективного объема циркулирующей плазмы. Развивается тенденция к артериальной гипотонии. В результате возникает стимуляция симпатической нервной системы и повышенная выработка катехоламинов. Снижение почечного кровотока приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Вне зависимости от причины возникновения повышение портального притока может способствовать прогрессированию портальной гипертензии, несмотря на увеличение объема шунтирующей крови.

## **5.2. Некоторые диагностические аспекты при циррозе печени и портальной гипертензии** (совместно с В. А. Ратниковым, Т. В. Савельевой, Д. В. Расперзой, А. О. Новиченковым)

Синдром портальной гипертензии является основным «макросиндромом» цирроза печени. Именно признаки портальной гипертензии наиболее часто в клинической практике свидетельствуют о наступлении цирротической стадии хронических гепатитов. В свою очередь, цирроз печени является наиболее частой причиной портальной гипертензии во взрослой популяции России. Все это определяет общность задач диагностической программы при циррозе печени и портальной гипертензии.

Мы полагаем, что основными условиями современной диагностической программы являются: 1) комплексность — использование широкого спектра диагностических методов; 2) этапность — последовательное использование диагностических методов в соответствии с разработанными дифференциально-диагностическими алгоритмами; 3) мини-инвазивность — построение диагностической программы с учетом агрессивности вмешательства (первоначально выполняются неинвазивные или менее инвазивные диагностические процедуры); 4) диапевтика — использование диагностических и лечебных возможностей методов; 5) прогностическая направленность программ.

Принцип этапности построения диагностической программы предусматривает использование методов «первой линии» (основные, скрининговые) и методов «второй линии» (уточняющие). Основное назначение методов «первой линии»: скрининг, установка диагноза, оценка прогноза, динамический мониторинг. К методам «первой линии» относятся клиническая оценка состояния пациента и анализ клинико-лабораторных (и биохимических) показателей, ультразвуковое исследование с цветным дуплексным сканированием сосудов брюшной полости, эндоскопическое исследование.

### **Фибротест**

Поисковые научные работы по выявлению маркеров поражения печени в последние годы вошли в рутинную клиническую практику. Наибольшую известность получил *фибро-актитест*. Тест разработан во Франции компанией «Biopredictive». Основан он на математическом анализе соотношения уровней ряда печеночных тестов:  $\alpha$ -2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, ГГТ, общего билирубина. Актитест включает перечисленные выше пять компонентов и дополнительно АЛТ. Программа может быть настроена для решения различных задач. В одном случае осуществляется прогноз степени фиброза, в другом случае активность процесса.

Кроме того, можно проводить дифференциальную диагностику этиологических форм заболевания. В январе 2007 г. Министерство здравоохранения Франции признало *фибро-актитест* реальной альтернативой биопсии печени (рис. 5.1). Однако следует отметить, что заключение осуществляется по результатам программы, на погрешность работы которой могут оказать влияние различные факторы. Например, в случае выраженного холестаза ответ может

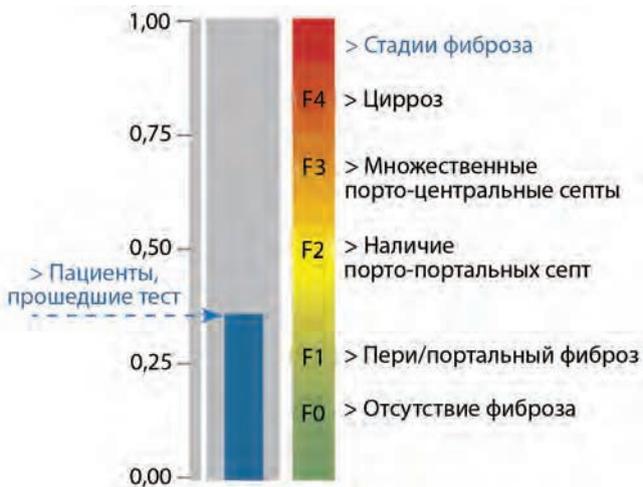


Рис. 5.1. Шкала фибротест (fibrotest) для определения степени фиброза печени по Metavir (Ngo [et al.], 2006)

быть некорректен по причине гипербилирубинемии. Также фибротест малоинформативен при гемолизе, синдроме Жильбера, остром гепатите, остром воспалении, подпеченочном холестазе и при определении смежных стадий F2/F3.

### Ультразвуковые методы

Существует ряд ультразвуковых симптомов цирроза печени и портальной гипертензии. Было показано, что при этом заболевании появляется узловатая неровность контуров пораженного органа. В зависимости от стадии заболевания меняются размеры печени (увеличение при дебюте заболевания и уменьшение — в поздних стадиях), повышается эхогенность паренхимы (однородно либо неоднородно). Во всех случаях цирроза печени имеет место нарушение архитектоники печеночных вен и ветвей воротной системы с образованием «немых» бессосудистых зон; наблюдается деформация внутripеченочных желчных протоков.

УЗИ позволяет выявить характерные для цирроза печени признаки портальной гипертензии: спленомегалию, расширение воротной и селезеночной вен, асцит, наличие портосистемных коллатералей.

Портальная гипертензия ведет к образованию спонтанных портосистемных коллатералей, которые в клинической практи-

ке можно визуализировать с помощью неинвазивных методов. Диагностика проявлений портосистемного шунтирования имеет большое клиническое значение в связи с высокой специфичностью получаемых параметров.

Использование доплерографии, появление цветной и трехмерной дуплекссонографии позволило существенно расширить возможности ультразвукового метода (рис. 5.2).

Дуплекссонография позволяет диагностировать цирротические изменения печени, визуализировать сосуды портальной системы, определить качественные и количественные параметры кровотока в них. Основные недостатки метода связаны с ограничением диагностических возможностей при надпеченочной портальной гипертензии, выраженном асцитическом синдроме и метеоризме.

По данным доплерографии, объемная скорость воротного кровотока колеблется в широких пределах — от 300 до 1500 мл/мин и выше. По мере прогрессирования фиброза происходит увеличение сосудистой резистентности и, как следствие, постепенная редукция воротного кровотока. Ряд авторов обнаружили прямую взаимосвязь между степенью нарушения функции печени и скоростными показателями кровотока по воротной вене.

Оценка гемодинамического фактора позволяет не только поставить диагноз, но и уточнить прогноз заболевания. Так, по данным

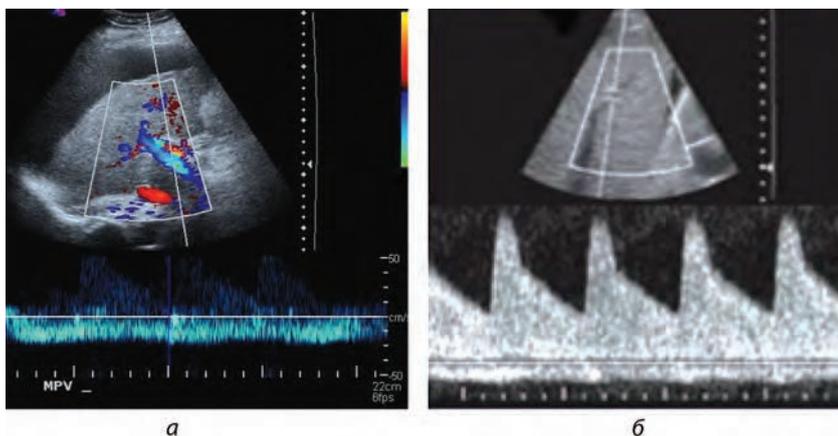


Рис. 5.2. Цирроз печени и портальная гипертензия (Robinson K. A. [et al.], 2009);

*а* — цветное дуплексное исследование печени;

*б* — доплерография сосудов печени

однофакторного анализа, девять показателей коррелировали с выживаемостью: индекс резистентности печеночных артериол, возраст, гепатомегалия, уровень мочевины, креатинина и натрия в сыворотке крови, уровень гломерулярной фильтрации, активность ренина плазмы, уровень ангиотензиноподобного гормона. По данным нашего сотрудника А. О. Новичкова, наиболее чувствительными доплерографическими тестами (чувствительность более 90 %) являются: снижение линейной скорости кровотока по верхней брыжеечной вене, увеличение индексов резистентности печеночной артерии и диаметра верхней брыжеечной вены. Наибольшие значения специфичности отмечены в отношении повышения индекса пульсативности печеночной артерии и увеличения диаметра селезеночной вены.

Изменения артериального печеночного и селезеночного кровотоков носят однопольный характер. Это является принципиальным моментом, определяющим высокую диагностическую значимость индексов артериального кровотока. При внепеченочной форме портальной гипертензии ультразвуковая диагностика позволяет установить факт наличия нарушения проходимости воротной вены и ее притоков.

### ***Магнитно-резонансная томография***

За последние годы МРТ стала одним из ведущих методов неинвазивной лучевой диагностики. С конца 70-х гг., когда принципы магнитного резонанса впервые стали использоваться для исследования человеческого тела, до сегодняшних дней этот метод медицинской визуализации неузнаваемо изменился и продолжает быстро развиваться. Совершенствуются техническое оснащение и программное обеспечение, развиваются техника и методики получения изображений, разрабатываются специальные контрастные вещества для МРТ.

#### *Традиционная нативная магнитно-резонансная томография*

Первые работы, посвященные применению МРТ, носили описательный характер МР-картины печени, особенностей билиарного тракта и сосудистого русла. Несомненными преимуществами современной высокопольной МРТ по сравнению с другими методами визуализации являются: высокая тканевая контрастность изображений за счет выгодного соотношения «сигнал — шум», возможность получения целостного изображения органа в любой, произвольно выбранной проекции, а также большие ресурсы про-

граммного обеспечения, используемые для проведения дифференциальной диагностики.

Традиционная МРТ высокоинформативна при изучении печени в норме, а также в диагностике диффузных заболеваний. Работы, посвященные определению характера патологии с помощью МРТ, ведутся в направлении изучения изменений интенсивности сигнала. Контрастность изображения тканей на томограммах зависит от времени, необходимого для релаксации протонов, а точнее, от двух его компонентов: T2 — времени поперечной (спин-спиновой) релаксации и T1 — времени продольной (спин-решеточной) релаксации. Все ткани тела человека имеют характерные значения времени поперечной и продольной релаксации, при этом T1 длиннее T2 примерно в 2—10 раз. Так, следуя закономерности зависимости времени релаксации от содержания в тканях водорода, а следовательно — воды, было выявлено, что ткани, содержащие большее количество жидкости при отеке, некрозе или повышенной васкуляризации, имеют удлиненные значения T2, в то время как ткани с элементами фиброобразования — укороченное время релаксации T2 и, соответственно, снижение интенсивности сигнала. На T1-взвешенных изображениях узелки регенерации при циррозе и соединительно-тканые тяжи имеют вид образований с низкой интенсивностью сигнала. Ценность методики возрастает при необходимости исключения цирроза — рака или изменений опухолевого характера на фоне сопутствующего цирроза. Так, применение контрастного усиления препаратом Mn-DPDP обеспечило повышение интенсивности сигнала от гепатоцеллюлярной карциномы и от других опухолевых образований, что нехарактерно для фиброзных тяжей и рубцов.

Специфическими МР-признаками при циррозе печени являются узелки регенерации, визуализируемые как гипоинтенсивные на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и гиперинтенсивные — на T1-ВИ. В целом ряде работ выявлена весьма важная закономерность, связанная со снижением в 3—4 раза интенсивности сигнала (ИС) от печени при ее фиброэпителиальном перерождении в сравнении с аналогичным показателем от мышечной ткани.

Определенную ценность представляют методики, позволяющие регистрировать неравномерность изменения размеров долей и сегментов печени при циррозе. Они основаны на их различной вовлеченности в цирротический процесс. Так, хвостатая доля, в силу своего анатомического положения, находится в более выгодных условиях кровоснабжения и чаще всего подвергается гипертрофии, в то время как правая доля фиброэпителиально сморщивается.

Введение в практику индекса соотношения размеров хвостатой доли (ХД) к правой доле (ПД) при его увеличении более 0,65 позволяет диагностировать цирроз печени в 96 % случаев. Промежуточные значения индекса ХД/ПД от 0,51 до 0,65 соответствуют гистологическим диагнозам жировой инфильтрации, начальным стадиям фиброза или гепатита.

Таким образом, цирроз печени следует признать достаточно изученным неопухолевым заболеванием печени при помощи традиционной нативной МРТ.

### *МРТ с динамическим контрастным усилением*

Применение магнитно-резонансных контрастных веществ в клинической практике основано на том, что при помощи них можно искусственно изменять магнитные параметры протонов в тканях и органах и тем самым значительно повышать диагностическую эффективность МР-томографии.

Применение метода контрастного усиления во многом облегчает диагностику заболеваний печени и дифференциальную диагностику причин билиарной гипертензии. В настоящее время используются контрастные вещества, которые делятся в зависимости от типа контрастирования на позитивные и негативные, а также на экстрацеллюлярные, органоспецифические и энтеральные.

Органоспецифические контрастные вещества типа мангафодипира (Mn-DPDP) тропны к гепатобилиарной системе и гепатоцитам. Парамагнитные липосомы, частицы оксида железа (типа АМІ-25) избирательны к ретикулоэндотелиальной системе. Металлопорфирины применяются с целью выявления опухолей печени.

Более широко известны и применяются в отечественной клинической практике экстрацеллюлярные (сосудистые) парамагнитные комплексы гадолиния — препараты «Магневист» и «Омнискан». В основе их действия лежит укорочение времени T2 и T1, что способствует принципиальному повышению интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях.

Процессы накопления различных по механизму усиления контрастных агентов отличаются также в зависимости от характера патологической ткани. Попытки разработки гепатоспецифических контрастных агентов для МРТ не являются новыми, однако применяемые ранее препараты отличались следующими особенностями: длительное введение, отсутствие неспецифической фазы контрастирования, побочные эффекты (Bellin [et al.], 2005; Morana

[et al.], 2007). «Примовист» является первым органоспецифическим контрастным препаратом, лишенным указанных недостатков (Thompson, 2008; Zech [et al.], 2008). Особый интерес представляет внедрение «Примовиста» с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований печени, верификации фокальной нодулярной гиперплазии печени, выбора лечебной стратегии и планирования малоинвазивных методов лечения первичных и вторичных опухолей печени (абляции, химиоэмболизации и др.). Требуют дальнейшего изучения возможности МРТ с «Примовистом» в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы, совершенствование методики исследования. По данным ряда зарубежных исследователей, сравнительный анализ возможностей контрастной двухфазной мультисрезовой спиральной компьютерной томографии и МРТ показал преимущества методики Gd-ЕОВ-ДТРА («Примовист») — усиления при МРТ как в выявлении очагов в печени диаметром менее 1 см, так и в вопросах дифференциальной диагностики. Особый интерес при использовании «Примовиста» также обусловлен его возможностью выделяться с желчью — именно это свойство позволяет выполнять динамическое изучение билиарного тракта. Это свойство нивелирует один из основных недостатков МРТ билиарного тракта — недостаточную функциональность (Holzapfel [et al.], 2007; Neverhagen [et al.], 2007). Пристального внимания также заслуживают работы, посвященные поиску количественных критериев оценки состояния гепатобилиарной системы при использовании «Примовиста» (Ryeom [et al.], 2004).

В процессе исследования подтвержден высокий профиль безопасности «Примовиста». В частности, ни у кого из пациентов на его введение не возникло аллергических реакций (в том числе в течение трех суток после введения). Только у трех больных (8,8 %) было отмечено ощущение жжения в месте венопункции и у 2 (5,9 %) — чувство быстро проходящего тепла в теле. При контрольном биохимическом анализе крови у 13 пациентов (38,2 %) не выявлены значимые отклонения специфических показателей (общего билирубина, аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы, амилазы).

Большую сложность представляет собой лучевая оценка функционального состояния печени при таких диффузных заболеваниях, как хронический гепатит и цирроз печени. Использование «Примовиста» в рекомендованных дозах способствует поиску новых количественных критериев оценки состояния печени, ос-

нованных на скорости возрастания интенсивности сигнала от паренхимы, времени контрастирования и выделения «Примовиста» с желчью в протоки и двенадцатиперстную кишку. Кроме этого, постпроцессорный анализ позволяет также сравнить степень неоднородности сигнала от паренхимы, что отражает степень фиброза паренхимы.

К очевидным достоинствам использования «Примовиста», особенно актуальным в хирургической гепатологии, следует отнести хорошую визуализацию аорты и ее ветвей, портальной системы, нижней полой вены (в неспецифическую фазу), а также возможность оценки почек (паренхимы и чашечно-лоханочной системы).

Таким образом, применение «Примовиста» следует считать необходимым и зачастую достаточным при МРТ у пациентов с подозрением на опухоли печени первичного и вторичного генеза, при планировании лечения и динамическом наблюдении за этой категорией пациентов, при лучевом обследовании больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени, а также у пациентов, страдающих функциональными и органическими заболеваниями билиарного тракта.

### *Магнитно-резонансная ангиография*

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с внутривенным введением парамагнитных контрастных веществ является одним из наиболее перспективных методов малоинвазивной визуализации сосудов органов брюшной полости. Современные технические возможности МР-томографов обеспечивают высокое качество и диагностическую точность метода, составляющую 85—95 %. При этом наиболее изучены возможности МРА применительно к визуализации злокачественных новообразований.

МРА используется для исследования характера васкуляризации и взаимоотношения сосудов с выявленными очаговыми поражениями печени и поджелудочной железы. Учитывая особенности патогенеза неопухолевых заболеваний печени, наибольший интерес представляет изучение фазы венозной циркуляции контрастного вещества, позволяющей выявить изменения сосудов бассейна воротной вены. Оптимальной для этих целей является методика трехмерной контрастной магнитно-резонансной портографии.

Оценка состояния венозной системы у пациентов с портальной гипертензией, тромбозом воротной вены, опухолью печени, поджелудочной железы или желчевыводящих путей должна выполняться до начала планирования терапии. Традиционно для этих

целей использовались артериальная портография, чрескожно-чреспеченочная портография и спленопортография. Контрастная МР-портография имеет свои преимущества перед этими инвазивными методами, зависящими от состояния гемодинамики.

Использование цветной доплерографии при ультразвуковом исследовании является также неинвазивным и относительно недорогим методом. Однако результаты такого исследования, приближаясь по качеству к результатам исследования сосудистого русла посредством МРТ, значительно зависят от опыта оператора при нахождении и оценке необходимого интересующего ультразвукового окна. Использование СКТА в короткое время позволяет получить информацию о состоянии портальной венозной системы. Недостатками этого метода являются лучевая нагрузка и необходимость введения больших доз рентгеновских контрастных веществ.

Магнитно-резонансные ангиограммы, построенные с помощью алгоритма проекции максимальной интенсивности, как и при использовании томограмм в корональной проекции, обеспечивают получение детальной информации как о состоянии портальной венозной системы, так и о поражениях паренхимы. Диагностическая значимость метода при выявлении заболеваний венозной системы печени сравнима с возможностями традиционных ангиографических методик.

### *Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатикография*

Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ) особое клиническое значение приобрела при использовании высокопольных МР-томографов (рис. 5.3).



*Рис. 5.3.* Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатикография

Она основана на получении тяжелых T2-ВИ, на которых протоки имеют высокую интенсивность сигнала за счет наличия в них практически неподвижной жидкости (желчи и панкреатического секрета), а окружающие ткани (паренхима печени и поджелудочной железы, жировая ткань) имеют сигнал крайне низкой интенсивности.

Важными отличительными особенностями методик МРХПГ яви-

лись их неинвазивность и возможность получения изображения неизмененных протоков в состоянии физиологического покоя.

### *МРТ-семиотика цирроза печени*

Отличительной особенностью результатов морфологических исследований при циррозе печени является наличие нарушения дольковой citoангиоархитектоники печени с формированием патологических узлов-регенератов у всех больных.

У больных циррозом печени выявляется увеличение размеров печени, более выраженное в левой доле. При этом по сравнению с пациентами контрольной группы вертикальные размеры и толщина печени, а также ее ширина при циррозе печени в среднем больше на 1,5 см.

Асцит различной степени выраженности диагностируется примерно у половины больных циррозом печени. Спленомегалия верифицируется у большей части пациентов. Размеры печени, ее форма и характер контура зависят от стадии процесса — терминальная стадия заболевания характеризуется резким уменьшением не только правой, но и левой долей печени, а также неровным бугристым контуром. Важным количественным критерием диагностики цирроза печени с помощью комплексной МРТ является интенсивность сигнала от паренхимы печени. Характер изменений ИС от печени при циррозе обусловлен ее морфологическими изменениями, в основном — фиброзным перерождением. Однако диагностировать цирроз в начальных стадиях, особенно при мелкоузловом его характере, удается зачастую не столько по диффузно-неоднородному характеру изменения интенсивности сигнала от печени, сколько по выявлению признаков портальной гипертензии и внепеченочных проявлений заболевания. Результаты изучения диаметров некоторых вен брюшной полости у больных циррозом печени, по данным МРТ, представлены в табл. 5.1.

*Таблица 5.1*

### **Сведения о диаметрах вен брюшной полости у больных циррозом печени, $X \pm m_x$ , см**

Вены брюшной полости	Диаметр, см	
	Цирроз печени	Контрольная группа
Воротная вена	1,45 ± 0,08*	1,23 ± 0,02
Селезеночная вена	0,92 ± 0,04**	0,68 ± 0,02
Верхняя брыжесчная вена	1,24 ± 0,05**	0,87 ± 0,03

\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$  при сравнении двух групп.

Как видно из табл. 5.1, при циррозе печени отмечается достоверное увеличение диаметра как самой воротной вены ( $p < 0,05$ ), так и особенно выраженное расширение, более чем в 1,5 раза, селезеночной и верхней брыжеечной вен ( $p < 0,001$ ). Расширение вен брюшной полости за счет затруднения притока крови в печень при сдавлении портальных трактов, таким образом, является характерным проявлением цирроза печени, по данным комплексной МРТ.

Отличительной особенностью больных циррозом печени служит не только расширение сосудов системы воротной вены, но и изменение интенсивности сигнала от них. Так, если в норме сигнал от этих вен отсутствует, то при развитии цирроза возникает резкое замедление кровотока, что проявляется значительным возрастанием ИС, особенно от воротной вены. Феномен повышенной интенсивности сигнала от воротной вены, по данным МРТ, выявляется у 28,5 % больных.

Другим внепеченочным проявлением цирроза печени, по данным МРТ, является формирование венозных коллатералей в брюшной полости, обеспечивающих так называемый сброс венозной крови, минуя печень. У больных циррозом печени размеры желчного пузыря достоверно не отличались от показателей в контрольной группе. Толщина стенки достигает  $0,56 \pm 0,03$  см и достоверно превышает толщину стенки желчного пузыря в контрольной группе ( $0,31 \pm 0,01$  см), при этом утолщение стенки наиболее выражено в области шейки и на границе с телом. Диаметр пузырного протока также больше, чем в норме ( $0,19 \pm 0,01$  и  $0,16 \pm 0,01$  см соответственно) ( $p < 0,05$ ). Характерной особенностью при визуализации желчного пузыря в терминальной стадии цирроза печени является уменьшение размеров органа, неравномерное утолщение и деформация стенки, неоднородный характер желчи.

Результаты изучения состояния желчных протоков у больных циррозом печени, по данным комплексной МРТ, представлены в табл. 5.2.

Как следует из табл. 5.2, у больных циррозом печени отмечается расширение сегментарных протоков по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Как известно, в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции портальной гипертензии (наложения венозных шунтов) существуют определенные сложности для выполнения дигитальной субтракционной ангиографии, связанные с тяжестью состояния больных, а также использованием у них дезагрегантов. Для изучения состоятельности наложен-

ных венозных шунтов показано выполнение комплексной МРТ. Таким образом, наиболее характерными МР-симптомами цирроза печени являются:

- снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени диффузно-неоднородного характера;
- увеличение линейных размеров печени преимущественно за счет левой доли;
- неровный контур печени;
- расширение воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вены с повышением ИС от них на T2-ВИ;
- наличие венозных коллатералей и извитость печеночных вен;
- утолщение стенки желчного пузыря и снижение ИС от желчи на T1- и особенно на T2-ВИ;
- расширение долевых желчных протоков, больше правого, и общего печеночного протока;
- наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- выраженная спленомегалия.

Таблица 5.2

**Сведения о диаметрах желчных протоков в группе больных циррозом печени,  $X \pm m_x$ , см**

Наименование протоков печени	Диаметр, см	
	Цирроз печени	Контрольная группа
Сегментарные протоки левой доли	0,14 ± 0,01*	0,11 ± 0,003
Сегментарные протоки правой доли печени	0,15 ± 0,02*	0,11 ± 0,004
Левый печеночный проток	0,26 ± 0,01	0,22 ± 0,01
Правый печеночный проток	0,3 ± 0,03***	0,21 ± 0,01
Общий печеночный проток, проксимальный отдел	0,35 ± 0,03*	0,26 ± 0,02
Общий печеночный проток, дистальный отдел	0,43 ± 0,03**	0,33 ± 0,02

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  при сравнении двух групп.

Математико-статистический анализ результатов исследования показывает, что комплексная высокопольная МРТ в диагностике цирроза печени обладает чувствительностью, равной 90,5 %, и специфичностью — 100 %.

## Компьютерная томография

Рентгеновская компьютерная томография (КТ), которая на современном этапе развития получила широкое применение в медицинской практике и стала неотъемлемой частью диагностического исследования гепатобилиарной системы, занимает среди методов лучевой диагностики особое место. Самым технологичным в настоящее время является процесс объемного (спирального, с множественными рядами детекторов) сканирования — мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Методика исключает пропуск срезов благодаря выполнению исследования на одной задержке дыхания. Синхронизация быстрого сканирования с введением большого количества йодсодержащего контрастного вещества с помощью автоматического инжектора позволяет получать томограммы в артериальную, портальную, паренхиматозную и в отсроченную фазы. Для исследования обычно применяют неионные контрастные препараты с содержанием йода 300—370 мг/мл («Омнипак», «Ультравист», «Оптирей»).

Роль КТ заключается в оценке осложнений цирроза и наблюдении за прогрессированием болезни. Основными дифференциально-диагностическими КТ-критериями при диффузных заболеваниях печени являются изменения ее величины, формы, денситометрических (плотностных) показателей структуры органа. Большинство авторов выявляют следующие признаки цирроза печени: узловатый, неровный край зачастую уменьшенной печени.

В ранней стадии при КТ обнаруживается нормальная картина печени или увеличение перипортального пространства в воротах органа спереди от правой воротной вены вследствие умеренной атрофии медиального сегмента левой доли печени. Ямка желчного пузыря увеличивается и выполняется жировой тканью. По данным ряда авторов, в конечной стадии цирроза у 25 % пациентов печень имеет нормальные размеры и форму, а у 36 % размеры печени диффузно уменьшены. Основным при выраженном циррозе является не диффузное изменение размеров, а соотношение между долями и сегментами. Наиболее часто в конечной стадии имеет место атрофия правой доли, медиального сегмента левой доли с компенсаторной гипертрофией хвостатой доли и латерального сегмента левой доли. Редко встречается ограниченная атрофия латеральных и задних сегментов, преимущественно у пациентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом. У этой же группы больных наблюдается повышенная плотность (гиперденсность) увели-

ченной хвостатой доли, которая производит впечатление так называемого «псевдотуморозного» процесса в печени. У пациентов с первичным билиарным циррозом печени чаще всего наблюдается диффузное увеличение органа. Гепатомегалия часто сочетается с гетерогенной жировой инфильтрацией.

Регенераторные узлы создают бугристость контуров печени. Но сами узелки обычно не видны до поздней стадии, когда они могут вызвать объемное воздействие и отличаться по плотности от окружающей паренхимы. Области массивного фиброза имеют пониженную плотность на нативных срезах, а также в артериальную и портальную фазы. Часто отмечается ретракция капсулы на поверхности печени на фоне фиброза.

Регенераторные узлы являются особенностью структуры при циррозе печени, но могут также выявляться после частичной резекции печени, регионарной химиотерапии или травмы печени. Они не имеют истинной капсулы, но содержат вены и желчные протоки. Узлы могут быть маленькими или большими, но возможно и сочетание обеих этих форм. Они всегда кровоснабжаются из воротной вены, но артериальный кровоток также увеличен, и благодаря этому они могут иметь повышенную плотность. Часть узлов (до 25 %) содержит железо (сидеротические узелки) и представляет повышенную опасность развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Диспластические узлы обнаруживаются в 15—25 % случаев цирроза печени и рассматриваются как «предзлокачественные». Они обычно крупнее, чем регенераторные (10—20 мм), и могут образовывать выпячивания на поверхности печени. В некоторых узлах могут быть скрытые мелкие фокусы ГЦР (диспластические узелки часто неотличимы от хорошо дифференцированного маленького ГЦР), и такие поражения лучше выявляются при МРТ, как «узелки в узелках». Сидеротические узелки, накапливающие медь и железо, также могут обнаруживаться при МРТ.

Известно, что существует два основных варианта развития ГЦР — карциногенез *de novo* и многоступенчатая прогрессия. Второй вариант является наиболее частой моделью возникновения гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени. Эта модель включает трансформацию от доброкачественных регенераторных узлов через диспластические узлы в «малый» высококодифференцированный ГЦР, в конечном итоге до низкокодифференцированного ГЦР.

ГЦР обычно развивается как очаг высококодифференцированной карциномы в диспластическом узле. Когда опухоль достигает

1,0—1,5 см в диаметре, происходит смена дифференциации клеток с появлением клеток более низкой степени дифференциации, которые растут внутри высокодифференцированного узла карциномы, замещая собой ткани с низкой пролиферативной активностью, и начинается экспансивный рост в прогрессирующей опухоли.

Одновременно с этим очаги ГЦР претерпевают изменения в кровоснабжении. Внутриузловое портальное кровоснабжение постепенно уменьшается, тогда как артериальный кровоток, напротив, имеет тенденцию к увеличению в трансформации доброкачественного перерождения в злокачественное.

Регенераторные и диспластические узлы, как и ранний ГЦР, имеют преимущественно портальное кровоснабжение, тогда как явные узлы ГЦР кровоснабжаются преимущественно ветвями печеночной артерии. Разница в кровенаполнении является признаком, позволяющим выявить ГЦР малого размера на фоне цирроза печени. ГЦР небольшого размера демонстрирует гипervasкуляризацию в артериальную фазу с быстрым вымыванием в портальную фазу. И напротив, высокодифференцированный ГЦР, диспластические и регенераторные узлы изоваскулярны или гиповаскулярны при многофазной МСКТ.

Маленькие карциномы менее 2 см обычно четко демонстрируют усиление в артериальную фазу с быстрым вымыванием в портальную фазу. Более крупные ГЦР имеют больший спектр характерных признаков — мозаичную структуру, капсулу, экстракапсулярное распространение с формированием сателлитных узлов и васкулярной инвазии, характеризуются гетерогенным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу. В портальную же фазу контрастируются капсула и септы.

КТАП — КТ-артериопортография — единственный метод с избирательным контрастированием системы воротной вены. При этом исследовании большинство поражений являются низкоплотными вследствие относительного недостатка в них портальной перфузии, но регенераторные узлы и в ряде случаев хорошо дифференцированный ГЦР, получающие значительное портальное кровоснабжение, являются исключением.

Современная МСКТ позволяет выявлять ГЦР размерами более 2 см в 98 % случаев, однако чувствительность в диагностике мелких образований не превышает, по данным различных авторов, 52—60 %.

Компьютерная томография позволяет выявить внепеченочные проявления цирроза печени — асцит, спленомегалию, портальную

гипертензию, варикозные узлы, жидкость в плевральных полостях, дисателектатические изменения базальных отделов легких, утолщение стенки тонкой кишки, усиление сосудистого рисунка брыжейки, а также забрюшинную лимфоаденопатию, которая появляется при прогрессировании цирроза печени.

КТ с контрастированием позволяет оценить вены портальной системы и их проходимость, диагностировать обструкцию тромбом. Хорошо определяются портосистемные коллатерали, расположенные вокруг селезенки и забрюшинно, а также перивисцеральные и параэзофагеальные варикозно расширенные вены. Приблизительно у 25 % пациентов с портальной гипертензией при циррозе печени можно выявить реканализированные параумбиликальные вены. Контрастирование печени в портальную фазу у пациентов с циррозом значительно ниже, чем у здоровых людей, что обусловлено снижением портального кровотока.

При КТ можно выявить признаки артериовенозных шунтов — гиперденсные (повышенной плотности) зоны в артериальную фазу, «раннее» контрастирование ствола воротной вены в артериальную фазу при отсутствии контрастирования селезеночной вены.

Многослойная спиральная КТ (МСКТ) позволяет оценить показания к ортотопической трансплантации печени — путем оценки количества очагов ГЦР и их размеров. Многофазная КТ также необходима при обследовании пациентов перед трансплантацией печени для оценки сосудистой анатомии — вариантов развития висцеральных ветвей брюшной аорты и нижней полой вены.

### ***Радиоизотопные методы***

Радионуклидное сканирование (статическая сцинтиграфия — СЦГ) известно как метод изучения распределения изотопов, селективно поглощаемых печенью с целью оценки ее структуры и функции.

Разрешающая способность СЦГ далеко не всегда позволяла получить достоверную диагностическую информацию при диффузных заболеваниях печени из-за своей неспецифичности. Аналогичная картина могла встречаться при Ходжскинских лимфомах и механических желтухах, а случаи фокального фиброза и тромбоз малых печеночных вен нередко напоминали картину метастатического поражения печени. Несмотря на достижения технического прогресса, позволившие внедрить новые технологии

в радионуклидной диагностике (СЦГ-томография, печеночная артериально-перфузионная СЦГ, позиционная эмерсионная томография), они не получили широкого распространения в клинической практике по причине дороговизны и относительной информативности. Появление высокоточных аппаратов УЗИ и КТ еще в большей степени ограничило роль СЦГ в диагностике очаговых и диффузных заболеваний печени, поскольку значительно превзошли ее по своей информативности и специфичности. В настоящее время методы радионуклидной диагностики сохранили свое значение лишь для косвенной оценки функционального состояния печени.

### *Ангиографические методы*

Первоначально, в историческом плане, была применена прямая портография, которая предполагала введение рентгеноконтрастного вещества в ветви воротной вены во время лапаротомии. В 1945 г. А. Н. Blakemore и J. W. Lord впервые контрастировали портальную систему через левую желудочную вену. В последующем L. Leger [et al.] (1951) осуществили прямую портографию через правую желудочно-сальниковую вену, а С. Child [et al.] (1951) использовали для этой цели верхнюю брыжеечную вену.

Вместе с тем выполнение прямой портографии было сопряжено с существенными недостатками, в первую очередь с необходимостью выполнения лапаротомии, поэтому предпринимались попытки получения изображения сосудов печени другими, менее травматичными способами. С этой целью рентгеноконтрастные вещества вводились в большую подкожную вену бедра, в подкожные вены передней брюшной стенки и непосредственно в паренхиму печени. Но и эти методы не получили распространения, поскольку не давали четких данных о состоянии портального кровообращения, поэтому поиск менее травматичного и более объективного способа исследования системы воротной вены был продолжен.

В 1951 г. S. Abeatici и L. Campri предложили методику чрескожной спленопортографии.

В дальнейшем данная методика получила широкое распространение в клинике, на протяжении многих лет оставаясь одним из немногочисленных диагностических методов оценки воротного кровообращения.

Совершенствование техники спленопортографии позволило получать более качественное изображение внутри- и внеорганных ветвей воротной вены, что имело большое значение в разработке рентгенологической семиотики при диффузных и очаговых забо-

леваниях печени, а также с целью проверки функции ранее наложенных портокавальных анастомозов. Помимо этого были получены данные о соответствии внутриселезеночного и портального давлений, что позволило получить еще одну ценную информацию о состоянии портального кровообращения без необходимости выполнения лапаротомии.

Основной недостаток чрескожной спленопортографии связан с высокой частотой осложнений (до 20 %), в частности развитием кровотечения в брюшную полость вследствие надрыва ткани селезенки пункционной иглой. С точки зрения диагностической значимости возможности метода ограничиваются его низкой информативностью при развитии гепатофугального кровотока по воротной и селезеночной венам, тромбозе селезеночной вены.

Менее опасным среди методов прямой визуализации воротной системы печени оказался метод трансумбиликальной портографии, который был впервые обоснован для клинического использования Д. Г. Довинером в 1954 г. В 1952 г. Н. R. Bierman [et al.] описали новый метод прямой портографии, который предполагал чрескожную, тотчас ниже мечевидного отростка, чреспеченочную пункцию внутripеченочных ветвей воротной вены. Авторами было выполнено 114 процедур без серьезных осложнений. Вместе с тем техническая сложность метода и возможность развития тяжелых осложнений препятствовали его широкому внедрению в клиническую практику.

Более прогрессивным и безопасным оказался латеральный доступ к воротной вене по средней подмышечной линии справа с продвижением иглы через паренхиму печени, предложенный К. L. Wiechel в 1971 г. Такой подход значительно уменьшал вероятность массивного кровотечения и повреждения соседних органов. Позднее А. Lunderquist и J. Vang (1974) использовали для этой цели систему «игла-катетер», которая позволила существенно уменьшить травматичность исследования и открывала возможность катетеризации ветвей воротной вены для диагностики, проведения регионарной лечебной инфузии и эмболизации. Методику чрескожной чреспеченочной портографии выгодно отличает высокая контрастность изображения, визуализация всех основных потоков воротной вены, а также выполнение лечебной процедуры — эмболизации варикозных вен желудка и пищевода. Недостатки метода связаны с технической сложностью вмешательства и, как следствие, высокой частотой осложнений при недостаточном опыте исполнителя, среди которых: внутрибрюшное кровотечение,

гематома печени, желчный перитонит, тромбоз воротной вены, гидроторакс и др.

Среди других методов прямой визуализации воротной системы печени определенный интерес представляет трансюгулярная портография, которая осуществляется путем ретроградной (через печеночные вены) пункции и катетеризации портальной системы с диагностической и лечебной целью. Технические принципы этого метода были заложены в 1967 г., когда W. Hanafee и W. Weiner осуществили чресподключичную ретроградную холангиографию. Трансюгулярную портографию впервые применили J. Rosch [et al.] в 1975 г. и сочетали ее с эмболизацией коронарной вены желудка. В последующем этот метод был использован для создания внутрипеченочного портокавального шунта, а трансюгулярная портография сохранила актуальность как начальный этап при установке стента.

В течение последних лет наблюдается отчетливая тенденция к вытеснению прямых методов контрастирования сосудов портальной системы методикой артериопортографии (введение контрастного вещества в артериальные сосуды). Кроме несомненных преимуществ, связанных с качественным уменьшением числа осложнений, артериопортография является высокоинформативным методом оценки портопеченочного кровообращения вне зависимости от уровня блока воротного кровообращения. Увеличение диагностической информации связано с контрастированием как артериальной, так и венозной систем. Немаловажное значение имеет возможность осуществления лечебных мероприятий, таких как эмболизация печеночной, селезеночной и левой желудочной артерий. Информативность метода существенно увеличивается за счет качественного улучшения визуализации венозной фазы при использовании режима дигитальной субтракции (ДСА) с применением компьютерной обработки изображения. По мнению ряда авторов, ДСА может полностью заменить все известные методы прямой портографии. Ангиографическое исследование позволяет получить изображение сосудов, динамику прохождения рентгеноконтрастного вещества по артериям и венам, а также накопление этих препаратов в печени и селезенке. Часть признаков (диаметры селезеночной и печеночной артерий, селезеночной и воротной вен, величина портоverteбрального угла) могут быть точно измерены по ангиограммам. В то же время многие признаки весьма трудно поддаются количественному выражению. Это касается особенностей структуры, ветвления, плотности сосудистого рисунка,

длительности нахождения рентгеноконтрастного вещества в различных по калибру сосудах, динамики изменения плотности накопления контрастного вещества в паренхиме печени и селезенки.

Выделяют следующие показания к ангиографии: дооперационная оценка кровоснабжения очагов в печени при циррозе — раке печени, необходимость установки катетера для КТ-портографии, оценка печеночной гемодинамики при портальной гипертензии, селективная эмболизация или химиотерапия, этап процедуры внутривеночного портосистемного шунтирования (TIPS).

Использование при ангиографии КТ не получило широкого распространения в клинике при портальной гипертензии, однако КТ-ангиография является одним из наиболее информативных методов диагностики очаговых поражений печени. Отмечена также высокая информативность метода в отношении диагностики тромбозов воротной и брыжеечной вен.

Основное достоинство окклюзионной флебогепатографии состоит в определении уровня блока по отношению к синусоидам. При наиболее распространенной внутривеночной форме портальной гипертензии метод позволяет получить информацию о величине портопеченочного градиента без прямой катетеризации воротной вены, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Окклюзионной флебографии довольно часто предшествует выполнение нижней кавографии и кавоманометрии для оценки состояния позадипеченочного отдела нижней полой вены. Его сужение в результате прогрессирующего развития цирроза печени, роста опухолей и кист (синдром Бадда — Киари), нередко влияет на выбор лечебной тактики.

Для оценки кровотока в системе непарной вены, имеющей большое значение у больных портальной гипертензией, существует метод костоазигографии и костоманометрии. Данный метод использовали при выявлении варикозного расширения вен пищевода и желудка путем введения контрастного вещества в ребро слева по Schobinder или через тело I поясничного позвонка (транссоматическая азигография), по Marcozzi-Messineti. Сопоставление величины расширения непарной вены и костального давления позволяло ряду авторов определять критерии риска пищеводно-желудочных кровотечений, а также оценивать результаты использования различных корригирующих лечебных методов.

Таким образом, несмотря на перенесение акцента на неинвазивную диагностику состояния печени, селезенки и портальной системы, данные ангиографического исследования в сложных кли-

нических ситуациях способствуют окончательной формулировке диагноза и уточнению характера течения процесса и степени перестройки сосудистых систем гепатолиенальной зоны при циррозе печени. Низкая частота осложнений при использовании современного инструментария позволяет относить ангиографию к числу методов уточняющей диагностики у больных циррозом печени.

### *Эндоскопические методы*

Варикозное расширение вен пищевода и желудка выявляется эндоскопически с частотой от 2 до 70 %. Существуют проблемы эндоскопической диагностики варикозной трансформации желудочных вен в связи с их более глубоким расположением. Вены желудка могут являться продолжением пищеводных вен или располагаться изолированно, преимущественно в своде желудка. Последний вариант чаще наблюдается при тромбозе селезеночной вены.

Несмотря на низкую чувствительность, эндоскопия характеризуется высокой специфичностью, достигающей 100 %. Иными словами, обнаружение варикозного расширения вен пищевода с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии синдрома портальной гипертензии.

На поздних стадиях цирроза печени (стадия сформировавшегося цирроза и дистрофическая стадия) эндоскопия носит уже не столько диагностический характер, сколько позволяет выявить и оценить возможные факторы риска развития кровотечения и решить вопрос о необходимости первичной профилактики геморагии.

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка является отражением формирования портоазиатического пути коллатерального оттока. Ведущее значение в диагностике и оценке степени ВРВ принадлежит эндоскопическому методу.

Основными преимуществами эндоскопического исследования являются:

- 1) возможность сочетания диагностического и лечебного этапов при остром кровотечении;
- 2) оценка факторов риска кровотечения с целью решения вопроса о необходимости первичной профилактики геморрагии;
- 3) оценка вероятности возникновения рецидива кровотечения и выбор лечебной тактики его профилактики.

В процессе эндоскопии, помимо прямых признаков варикозного кровотечения, удается оценить комплекс местных факторов:



*Рис. 5.4.* Эндоскопическая картина ВРВ пищевода III степени с красными маркерами («cherry red spots») — высокий риск кровотечения

размер, форму, локализацию и цвет ВРВ, наличие и распространенность «красных маркеров» стенки (пятна «красной вишни», гематоцистные пятна, телеангиэктазии), выраженность портальной гастропатии (рис. 5.4).

### ***Лапароскопия и биопсия печени***

Лапароскопия является одним из наиболее информативных методов в диагностике и прогнозировании диффузных заболеваний печени. Лапароскопия с биопсией печени имеет целый ряд преимуществ перед «слепой» пункционной биопсией печени — «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов. Прежде всего расширяются диагностические возможности метода за счет визуальной оценки поверхности печени, выбора наиболее проблемных зон для прицельной биопсии. Лапароскопия дает возможность выявить очаги размерами 2—3 мм, что превышает чувствительность всех других доступных методов. Кроме того, с помощью лапароскопии удастся проследить надежность гемостаза после выполнения биопсии печени, что имеет принципиальное значение в случае выраженной портальной гипертензии и гипокоагуляции. Осмотр брюшной полости позволяет выявить и проанализировать состав асцитической жидкости при минимальном ее количестве.

## *Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы*

Выявление гепатоцеллюлярной карциномы является одной из важных задач диагностической программы при циррозе печени, что связано прежде всего со значительным ухудшением прогноза при циррозе-раке и с изменением тактики лечения данной категории больных. Любое образование в печени при циррозе может выглядеть атипичным и симулировать узлы регенерации, тем более что узел регенерации при циррозе в основном кровоснабжается ветвями печеночной артерии и может контрастироваться так же, как карцинома. Ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы важна, так как увеличивает вероятность благоприятных результатов после резекции или трансплантации печени.

В соответствии с мнением ряда японских авторов, все больные циррозом печени должны проходить УЗ-диагностику и определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина каждые 3 мес., КТ печени — каждые 9 мес. При этом ежегодный прирост выявленных случаев гепатоцеллюлярной карциномы составляет 5 %.

Однако не вполне обоснованным видится столь рутинное использование КТ, а оценка уровня  $\alpha$ -фетопротеина имеет низкую чувствительность в отношении гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным ряда авторов, чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии в отношении выявления опухоли на фоне цирроза печени составляет 80 %. Тем не менее показания к данной инвазивной процедуре должны ставиться лишь при планируемом агрессивном хирургическом лечении или если на основании неинвазивных методов диагноз остается неясным.

Диагностическая точность метода составляет 96 % при сочетании интранодулярной, экстранодулярной тонкоигольной и аспирационной биопсий. Тонкоигольная аспирационная биопсия оказалась менее точным методом (48 %), чем интранодулярная тонкоигольная. В случае сопоставления обоих видов биопсии суммарная диагностическая точность увеличилась до 91 %. Сопоставление интранодулярного и экстранодулярного материалов характеризовалось диагностической точностью и специфичностью равной 78 % и 95 %, соответственно. Кроме того, диагностические показатели методов зависели от размеров новообразования. При оценке малых новообразований (менее 30 мм) тонкоигольная биопсия оказалась более информативной в сравнении с тонкоигольной аспирацией. Таким образом, по мнению авторов, наилучшие результаты в верификации очаговых поражений при циррозе печени удастся получить при сочетанном использовании различных биопсийных методов.

### **Интегральная оценка диагностической значимости различных методов**

В соответствии с рекомендациями «The surgical clinics of North America», диагностическая информация группировалась по следующим категориям:

- выявление и оценка основного заболевания печени (диагностика цирроза печени);
- оценка уровня обструкции портальной системы (диагностика синдрома портальной гипертензии);
- оценка коллатеральной циркуляции;
- степень портальной гипертензии.

К вышеперечисленным критериям был добавлен интегральный показатель, отражающий возможность диагностики очагового поражения печени.

В табл. 5.3 сведены характеристики различных методов по вышеперечисленным позициям. По каждой позиции учитывался не количественный уровень чувствительности и специфичности,

*Таблица 5.3*

#### **Интегральная оценка диагностической значимости различных методов исследования**

Показатель	Биохимия	Лапароскопия	Допплерография	Импедансометрия	Ангиография	Статистическая спинтиграфия	Эндоскопия
Диагностика основного заболевания	+	GS	+	—	+	+	—
Оценка уровня обструкции	—	+	+	—	GS	—	—
Оценка коллатеральной циркуляции	—	—	+	—	+	—	+
Степень портальной гипертензии	—	—	—	—	GS	—	—
Диагностика карциномы	+	+	+	—	+	+	—

«+» — метод позволяет получить значимую информацию по данной позиции;  
«—» — метод не позволяет получить значимую информацию по данной позиции;

GS — метод является «золотым стандартом» по данной позиции.

а возможность получения значимой дополнительной информации при введении в диагностическую программу того или иного метода. Таким образом, клинико-биохимический анализ, дуплексное исследование и эндоскопия являются диагностическим комплексом неинвазивных методов, позволяющим получить широкий спектр диагностической информации и исключаящим лишь выраженность портальной гипертензии.

### 5.3. Кровотечения портального генеза

(совместно с В. К. Рыжковым, Д. В. Расперезой,  
Е. Г. Солоницыным)

Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка является наиболее драматичным осложнением портальной гипертензии. Риск возникновения первого кровотечения среди больных циррозом печени оставляет 5 % в год. При наличии варикозно расширенных вен пищевода показатель достигает 15 %, а при выявлении «больших вариксов» — 30 % и больше (Vlavianos, Westaby, 2001; Harry, Wendon, 2002). Летальность при первом кровотечении составляет около 50 %. Еще более пессимистичным выглядит прогноз для пациентов, перенесших кровотечение в прошлом. Частота развития рецидивов геморагии составляет 50—90 %.

#### *Патофизиологические аспекты*

Повышенное портальное давление ведет к образованию спонтанных портосистемных коллатералей. Несмотря на то что варикозному расширению может подвергнуться любой венозный сосуд желудочно-кишечного тракта, наибольшее клиническое значение имеют изменения вен кардиоэзофагеальной области.

Наличие и степень варикозного расширения вен в пищеводе и желудке определяются анатомическими особенностями. Выделяют три зоны в нижней трети пищевода. Непосредственно выше кардии начинается палисадная зона (*palisade zone*). Ее длина составляет в среднем 2—3 см. В этой области пищевода вены, идущие из кардии, проникают через мышечную пластинку слизистой гастроэзофагеального перехода и проходят внутри собственной пластинки. При портальной гипертензии кровотоки в этой зоне из двунаправленного (как в направлении пищевода, так и кардии) переходит в однонаправленный кровоток в восходящем направлении. Другая особенность палисадной зоны заключается в высоком сосудистом сопротивлении, что создает дополнительные предпосылки для разрыва вен в этой области.

Выше палисадной зоны располагается перфорантная зона (*perforating zone*) протяженностью около 2 см. Особенность этой

зоны — наличие многочисленных коммуникантов между венами различных уровней. Всего в пищеводе выделяют четыре уровня расположения венозных сосудов. Наиболее поверхностно располагаются интраэпителиальные вены, дренирующиеся в поверхностное венозное сплетение подслизистого слоя (*intrinsic venous channels*). В свою очередь, это сплетение связано с глубокими венами подслизистого слоя (*deep intrinsic veins*). Сосуды подслизистого слоя и наружное венозное сплетение соединены перфорантными венами, проникающими сквозь мышечный слой пищевода. При повышении портального давления сосуды в данной области подвергаются варикозному расширению. Кровотечения средней степени тяжести возникают вследствие разрыва интраэпителиальных сосудов, в то время как разрыв вен подслизистого сплетения приводит к геморрагиям с массивной кровопотерей.

Поперечной перфорантной зоной (*transverse perforating zone*) принято считать отдел пищевода длиной около 8—10 см, расположенный проксимальнее предыдущей зоны.

Повышение портального давления приводит к гипертензии в желудочном и пищеводном венозных бассейнах. Наиболее специфичным для портогипертензивных трансформаций является значительное увеличение глубоких вен подслизистого слоя (*deep intrinsic vein*), особенно в перфорантной зоне. Именно глубокие вены и рассматриваются с эндоскопической точки зрения как ВРВ пищевода или пищеводные вариксы (*esophageal varices*). Интраэпителиальные вены также подвергаются гипертензивной трансформации, что оценивается во время эндоскопии как красные маркеры, пятна красной вишни, супервариксы («*red wales*», «*cherry red spots*», «*varices on varices*»). Существует несколько теорий развития кровотечений вследствие разрыва ВРВ. Одна из наиболее ранних — рефлюксная. Считалось, что варикозное расширение вен приводит к нарушению замыкательной функции кардиального жома, забросу кислого содержимого желудка в просвет пищевода, образованию эрозий и разрыву сосудов. Данные аутопсии больных, умерших от осложнений портальной гипертензии, свидетельствуют, что в 50 % случаев удается выявить воспалительные изменения слизистой пищевода. Более поздние исследования не показали различий по данным моторики пищевода и рН-метрии у пациентов с ВРВ пищевода и здоровыми. Были получены данные о нормальном функционировании нижнего пищеводного сфинктера у больных с ВРВ кардиоэзофагеальной зоны. Исследование эффективности циметидина против плацебо в предотвращении реци-

дивов кровотечений портального генеза не выявило достоверных различий между исследуемой и контрольной группами.

Разрыв любого сосуда связан с действием силы, направленной вдоль его стенки и получившей название «напряжение». В соответствии с уравнением Лапласа, напряжение ( $T$ ) прямо пропорционально градиенту давлений между внутрисосудистым и внутрипищеводным давлениями ( $T_p$ ) и его радиусу ( $R$ ) и обратно пропорционально толщине сосудистой стенки ( $W$ ):

$$T = T_p \times R/W.$$

Данное уравнение наглядно демонстрирует механизмы реализации фактора портальной гипертензии в возникновении разрыва варикозных вен. Формула связывает три показателя, признанных в качестве независимых факторов риска развития кровотечения. Глубже расположенные венозные сосуды, вены с более толстой стенкой и меньшим диаметром имеют меньше шансов к разрыву при одном и том же портальном давлении. При увеличении портального и интраварикозного давления имеется тенденция к увеличению диаметра сосудов и истончению их стенок. Однако степень изменения этих показателей в большей степени зависит от локальных свойств данной анатомической зоны (толщина и особенности подслизистого слоя, венозной стенки, свойства соединительной ткани).

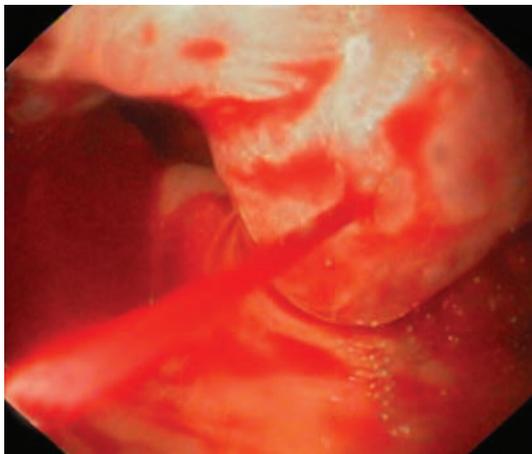
Элементы формулы Лапласа отражают основные направления лечебных мероприятий по остановке и профилактике кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Портосистемное шунтирование и фармакотерапия, снижая портальное давление, приводят к уменьшению показателя  $T_p$ , в то время как склеротерапия инициирует сокращение сосуда, утолщение венозной стенки и усиление каркасных свойств окружающих тканей.

Таким образом, в развитии кровотечений играет роль множество локальных, регионарных и системных факторов, каждый из которых имеет свой индивидуальный вклад для конкретного больного.

Основной точкой приложения лечебных воздействий эндоскопических методов являются местные факторы (локальный уровень). В этом их основная патогенетическая сущность — нанесение точечного, узконаправленного удара без существенных нарушений параметров других уровней (регионарного, системного), что находится в полном соответствии с концепцией мини-инвазивной хирургии.

## *Источники кровотечений портального генеза*

Основной патогенетический механизм развития кровотечения портального генеза связан с повышением портального давления. Источник кровотечения может быть связан с разрывом относительно крупного венозного сосуда в подслизистом слое, что представляет собой наиболее частый вариант геморрагии (рис. 5.5).



*Рис. 5.5. Эндоскопическая картина продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода*

Портогипертензивные изменения могут создавать предпосылки для диффузной кровоточивости. В подобных клинических ситуациях эндоскопические признаки напоминают воспалительные изменения слизистой (геморрагический гастрит, множественные острые язвы желудка). По своей патогенетической сущности эти изменения являются портогипертензивными, что будет более подробно обосновано ниже.

В соответствии с анатомической локализацией источников кровотечения, можно выделить пищеводные и желудочные геморрагии, а также кровотечения из «эктопических вариксов».

### *Варикозное расширение вен пищевода*

ВРВ пищевода являются наиболее частой причиной кровотечений. Однако не вполне корректно отождествлять понятия «геморрагий портального генеза» и «кровотечения из ВРВ пищевода».

Высокая частота пищеводных кровотечений обусловлена анатомическими особенностями нижней трети пищевода (поверхностное расположение вен, повышение сосудистого сопротивления на этом уровне, наличие нескольких венозных уровней, соединенных коммуникантами).

### *Варикозное расширение вен желудка*

Проблемы эндоскопической диагностики варикозной трансформации желудочных вен связаны с их более глубоким расположением. ВРВ желудка могут являться как продолжением пищеводных вен, так и располагаться изолированно в своде желудка (рис. 5.6). Последний вариант чаще наблюдается при внепеченочном блоке.

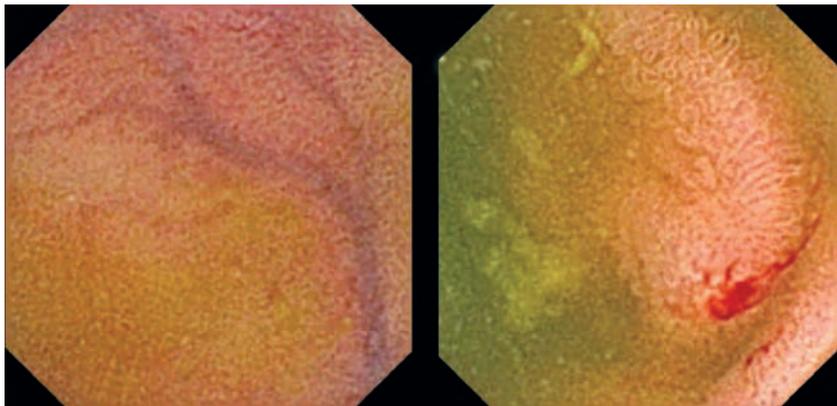
Несмотря на то что факт выявления ВРВ желудка в целом не влияет на выживаемость пациентов, желудочное кровотечение является потенциально более опасным. Это обусловлено низкой лечебной эффективностью эндоскопических методов. Именно поэтому четкое клиническое разграничение пищеводных и желудочных кровотечений присутствует в большинстве современных лечебно-диагностических алгоритмов (Vlavianos, Westaby, 2001; Harry, Wendon, 2002).



*Рис. 5.6.* Эндоскопическая картина ВРВ свода желудка с использованием методики инверсионного осмотра

### Эктопические вариксы

Эктопические вариксы — варикозное расширение вен в органах, кроме желудка и пищевода. Выявление эктопических вариксов чаще наблюдается при внепеченочной форме портальной гипертензии. Иногда их появление связывают с последствиями эндоскопической облитерации вен пищевода. Эктопические ВРВ встречаются преимущественно в желудочно-кишечном тракте (рис. 5.7—5.9).



*Рис. 5.7.* ВРВ тощей кишки (эктопический варикс), диагностировано методом видеокапсульной эндоскопии



*Рис. 5.8.* ВРВ проксимального отдела 12пк, осложненное кровотечением



Рис. 5.9. Эктопический варикс со стигмами состоявшего кровотечения

Кровотечение из эктопических варикозных вен — довольно редкое явление. Эта локализация варикозных вен является источником кровотечения приблизительно в 5 % случаев при внутрипеченочной портальной гипертензии и до 20 % при внепеченочной форме. Одна треть кровотечений из эктопических вариксов приходится на двенадцатиперстную кишку, одна треть — на тонкую кишку и одна треть — на ободочную кишку, из них 50 % — сигмовидная кишка.

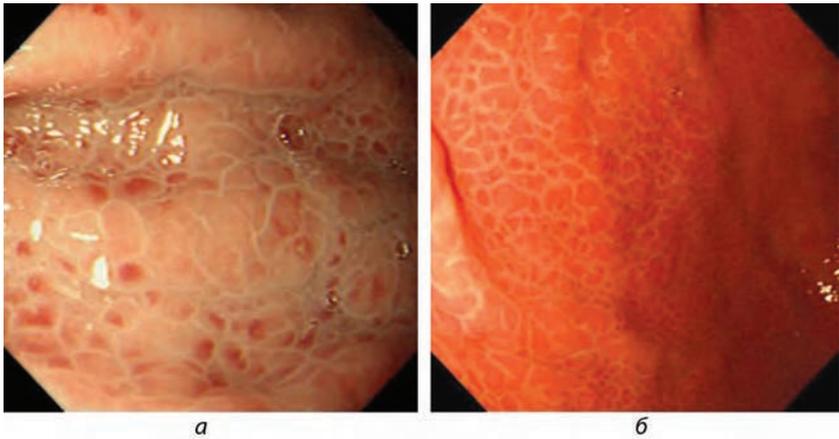
#### *Портальная гипертензивная гастропатия*

При портальной гипертензии выделяют особое поражение слизистой желудка — *портальную гипертензивную гастропатию* (рис. 5.10).

В основе развития гастропатии лежат не воспалительные, а портогипертензивные изменения — эктазии капилляров и венул слизистой и подслизистого слоя, которые в тяжелых случаях сопровождаются отеком и гиперплазией слизистой.

Выделяют две степени тяжести портальной гастропатии:

1) легкая степень, характеризуется наличием розовато-красных пятен на слизистой, поверхностным покраснением, мозаикоподобным отеком слизистой;



*Рис. 5.10.* Эндоскопическая картина слизистой при портальной гипертензивной гастропатии:

*а* — эктазии капилляров и мелких вен; *б* — мозаикоподобный отек

2) тяжелая степень, характеризуется наличием диффузных темно-красных пятен или геморрагий (как при геморрагическом гастрите).

Целесообразно использовать балльную оценку тяжести портальной гастропатии:

- 0 — отсутствие гастропатии;
- 1 — легкая степень;
- 2 — тяжелая степень;
- 3 — портальная гастропатия, осложненная кровотечением.

Патогенез портальной гастропатии полностью не объяснен. Было показано, что она возникает чаще при циррозе печени, чем при портальной гипертензии иного генеза. В настоящее время предложены две основные теории ее возникновения: «пассивного застоя» (нарушение оттока) и «гипердинамическая» (увеличенного притока). В генезе гастропатии обсуждается участие повышенного уровня вазодилататоров — гастрина, простогландина  $E_2$ , нитроксида азота.

Следует отметить, что не было выявлено зависимости между выраженностью гипертензивной гастропатии и степенью портальной гипертензии или функциональным состоянием печени. Наблюдаемое в ряде случаев усугубление гипертензивных изменений слизистой желудка по мере эндоскопической эрадикации ВРВ пищевода требует дальнейших исследований.

## *Эндоскопическая диагностика*

Еще не забыт период, когда при подозрении на ВРВ пищевода эндоскопическое исследование считалось противопоказанным, что было связано с опасениями спровоцировать возникновение кровотечения. Однако по мере накопления опыта и эволюции хирургической методологии эндоскопия постепенно заняла ключевое место в диагностике и прогнозировании течения осложнений портальной гипертензии.

Если в диагностике и оценке степени ВРВ главенствующая роль эндоскопии ни у кого не вызывает сомнений, то относительно целесообразности исследования на высоте кровотечения единого мнения не существует. Высказываются опасения в связи с возможными осложнениями диагностической процедуры в экстренном порядке, аспирации или провокации более массивного кровотечения. Некоторые авторы указывают на низкую диагностическую ценность эндоскопии на высоте кровотечения.

Однако обобщение данных мировой хирургии и анализ результатов собственных исследований однозначно убеждают в целесообразности как можно более раннего эндоскопического исследования при кровотечениях портального генеза. Противопоказаний к проведению данного метода практически не существует.

Целью исследования при остром кровотечении является не только обнаружение разрыва ВРВ, но и исключение источника кровотечения иного генеза, а также планирование последующего лечебного вмешательства.

### *Технические аспекты*

Наличие в просвете пищевода и желудка «свежих» сгустков крови отражает продолжающийся характер кровотечения. Визуализация участка разрыва варикозной стенки соспунным или незначительным истечением крови позволяет точно локализовать место кровотечения. В том случае, когда эндоскопический осмотр производится после остановки кровотечения, основным признаком, указывающим на место геморрагии, является наличие пристеночного фиксированного тромба в проекции варикозной вены.

Принципиальным моментом диагностического этапа эндоскопии является разграничение желудочного и пищеводного кровотечения.

Факторами, затрудняющими поиск зоны кровотечения, являются обильное геморрагическое содержимое в просвете пищевода и желудка, часто связанное с непрерывным поступлением его в по-

лость органа при продолжающемся кровотечении, а также постоянная регургитация крови из желудка в пищевод. Это характерно для больных с сопутствующим напряженным асцитом, у которых имеет место расширение пищеводного отверстия диафрагмы. Для того чтобы преодолеть их негативное влияние, рекомендуется:

— осмотр производить с приподнятым головным концом, что создает условия для перемещения крови в дистальную часть желудка и облегчает осмотр кардиального и субкардиального отделов при инверсии;

— использовать эндоскопы с большим диаметром аспирационного (инструментального) канала, позволяющего удалить большую часть содержимого.

В случае продолжающегося характера кровотечения простым и эффективным приемом оказывается использование прозрачного цилиндра (колпачка), который монтируется на дистальный конец эндоскопа. Это позволяет под непрерывным визуальным контролем осуществить последовательную эндоскопическую компрессию вен пищевода и тем самым существенно облегчить поиск и локализовать источник кровотечения в самых сложных ситуациях.

В процессе эндоскопии, помимо прямых признаков варикозного кровотечения, следует оценить прогностическую значимость всех местных факторов:

- размер, форму и цвет ВРВ;
- наличие и распространенность «красных маркеров» стенки (пятна «красной вишни» — гематоцистные пятна, телеангиэктазии);
- выраженность портальной гастропатии.

При проведении экстренного эндоскопического исследования необходимо исключить геморрагию другой этиологии, так как в 10—28 % случаев источник кровотечения не связан с варикозным расширением вен пищевода. У пациентов с портальной гипертензией могут развиваться кровотечения другой этиологии — из язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате эрозивного гастрита и эзофагита.

### *Классификации ВРВ*

К настоящему времени предложено множество классификаций варикозного расширения вен пищевода и желудка. Наибольшее распространение получила *4-степенная классификация* по К.-Ж. Raquet (1983):

- 1) единичные эктазии вен (рентгенологически не определяются);

2) единичные хорошо отграниченные стволы вен, преимущественно в нижней трети пищевода, которые при инсуффляции остаются отчетливо выраженными. Нет сужения просвета пищевода. Нет истончения эпителия на венах. Отсутствуют красные маркеры стенки;

3) отчетливое сужение просвета пищевода стволами ВРВ, расположенными в нижней и средней трети пищевода, которые частично уменьшаются только при сильной инсуффляции воздуха. На верхушках ВРВ определяются красные маркеры стенки;

4) просвет пищевода полностью выполнен варикозными узлами, даже при максимальной инсуффляции воздуха. Расширение вен затрагивает верхнюю треть пищевода. Эпителий над венами истончен. Определяется множество «красных маркеров» стенки.

Ряд авторов придерживаются *трехстепенной классификации варикозного расширения вен пищевода и желудка* (Soehendra, Binmoeller, 1997):

*ВРВ пищевода:*

I степень — диаметр вен не превышает 5 мм, вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;

II степень — ВРВ диаметром от 5 до 10 мм, извитые, распространяются в средней трети пищевода;

III степень — размер вен более 10 мм, напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные маркеры».

*ВРВ желудка:*

I степень — диаметр вен не более 5 мм, едва различимы над слизистой желудка;

II степень — ВРВ размером от 5 до 10 мм, солитарно-полипоидного характера;

III степень — вены диаметром более 10 мм, представляют обширный конгломерат узлов, тонкостенные, полипоидного характера.

В стандартах ведения ВРВ пищевода, предложенных всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice guidelines) от 2007 г., приведена двухстепенная классификация ВРВ пищевода. Данное упрощение связано с тем, что на практике рекомендации по ведению пациентов с ВРВ среднего размера (*mediumsize*), соответствующих трехстепенной классификации, аналогичны таковым для пациентов с ВРВ большого размера (*large*) по двухстепенной классификации.

В данной классификации к «маленьким» вариксам относят вены диаметром меньше 5 мм, а к «большим» — больше 5 мм.

Японское научное общество по изучению портальной гипертензии в 1991 г. опубликовало основные правила для описания и регистрации эндоскопических признаков ВРВ пищевода и желудка. Правила содержат шесть основных критериев, согласно которым оценивается состояние варикозных изменений вен как до, так и после лечебных воздействий.

1. Локализация — эта характеристика требует определения распространенности ВРВ вдоль пищевода, а при выявлении вен желудка, оценивается их расположение относительно кардии:

— нижняя треть пищевода — Li;

— средняя треть — Lm;

— верхняя треть — Ls;

ВРВ желудка — Lg:

— располагающиеся в кардии — Lg-c;

— отдаленные от кардии (фундальные вариксы) — Lg-f.

2. Форма (вид и размер) — оценивается внешний вид и размер ВРВ, при этом обнаруживают:

— отсутствие вен — F<sub>0</sub>;

— короткие, малого калибра ВРВ — F<sub>1</sub>;

— умеренно расширенные, извитые ВРВ — F<sub>2</sub>;

— значительно расширенные, узловатые ВРВ — F<sub>3</sub>.

3. Цвет — этой категорией отражается толщина стенки ВРВ. Синий цвет указывает на значительное ее истончение:

— белый — Cw;

— синий — Cb.

4. «Красные маркеры» стенки — среди них выделяют:

— «пятна красной вишни» — CRS;

— гематоцистные пятна — HCS;

— телеангиэктазии — TE.

5. При описании кровотечения необходимо установить его интенсивность, а в случае спонтанного гемостаза оценить характер тромба и стигм анамнестического кровотечения:

— в период кровотечения: струйное или в виде просачивания;

— после достижения гемостаза: красный тромб или белый тромб.

6. Изменения слизистой пищевода они могут быть как проявлением рефлюксной болезни, так и следствием лечебного эндоскопического воздействия:

— эрозия — E;

- язва — U;
- рубец — S.

Пятна «красной вишни» («cherry red spots») при эндоскопии выглядят как незначительно выступающие участки красного цвета, располагающиеся на вершинах ВРВ подслизистого слоя, диаметром до 2 мм. В литературе встречаются термины «микро-вариксы», «вариксы на вариксах». Маркеры являются расширенными интра- и субэпителиальными венулами, которые в норме несут кровь от эпителия в подслизистое венозное сплетение. «Пятна красной вишни» наблюдаются у 50 % больных с ВРВ пищевода и наиболее часто встречаются при значительном расширении вен.

Гематоцистные пятна («hematocystic spots») представляют собой расширенные интраэпителиальные венозные узлы, располагающиеся в проекции коммуникантной варикозной вены. Эндоскопически они выглядят как пузырьки красного цвета, обычно солитарные, диаметром около 4 мм. Данные изменения встречаются при ВРВ пищевода приблизительно в 8 %. Участок пищевода в зоне гематоцистного пятна покрыт тонким слоем эпителия. Именно эти сосудистые образования являются наиболее слабыми участками варикозной стенки и местом развития кровотечения. При резких колебаниях портального давления, вследствие возникающего при этом обратного тока крови из наружного периззофагеального венозного сплетения во внутреннее подслизистое, возможен разрыв слизистой в области гематоцистного пятна.

Телеангиэктазии представляют собой сеть мелких извитых сосудов микроциркуляторного русла, расположенных субэпителиально, преимущественно в нижней трети пищевода.

Перспективным методом выявления ВРВ является эндоскопическое ультразвуковое цветное дуплексное исследование.

С целью обобщения прогностической значимости различных эндоскопических признаков мы сочли целесообразным свести в таблицу данные, приведенные в одной из наиболее авторитетных зарубежных научных серий «The surgical clinics of north america» (табл. 5.4).

**Прогностическая значимость эндоскопических признаков**  
(Hoefs J. C. [et al.], 1990)

Эндоскопический признак	Вероятность кровотечения, %
<i>Красные маркеры стенки</i>	
Отсутствуют	19
Маловыраженные	33
Умеренные	40
Выраженные	80
<i>Размер</i>	
Небольшой	18
Средний	29
Большой	49
<i>«Пятна красной вишни»</i>	
Отсутствуют	23
Маловыраженные	32
Умеренные	40
Выраженные	55
<i>Локализация</i>	
Только нижняя треть	19
Включая среднюю треть	31
Включая верхнюю треть	43
<i>Диффузная краснота</i>	
Нет	25
Есть	43
<i>Гематоцистные пятна</i>	
Нет	24
Есть	43
<i>Цвет вариксов</i>	
Белый	25
Синий	39
<i>Портальная гипертензивная гастропатия</i>	
Нет	18
Умеренная	38
Выраженная	64

## Методы профилактики и лечения варикозных кровотечений

### Зонд Блекмора

Установка зонда обтуратора Блекмора является эффективным методом остановки варикозного пищеводно-желудочного кровотечения. Однако после окончания компрессии вен частота рецидива кровотечения в раннем постгеморрагическом периоде достигает 50 % и выше. Большинство авторитетных исследователей считают, что с совершенствованием эндоскопических технологий потребность в баллонной тампонаде вен пищевода значительно ограничена (Борисов [и др.], 2001; Harry, Wendon, 2002; Vlavianos, Westaby, 2001).

WGO рекомендуют использовать баллон-обтуратор при невозможности предоставления адекватной фармакотерапии и эндоскопических методов лечения при продолжающемся кровотечении как временный метод до перевода пациента в профильный стационар или до прибытия квалифицированного специалиста.

### Фармакотерапия

В настоящее время известны три основные группы препаратов: вазоконстрикторы, вазодилататоры и констрикторы нижнего пищеводного сфинктера.

Для фармакологической остановки кровотечения используются вазоконстрикторные пептиды — вазопрессин, соматостатин и их синтетические аналоги — терлипрессин, октреотид (табл. 5.5).

Таблица 5.5

### Применение вазоконстрикторов при остром кровотечении

Вазоконстриктор	Первичное болюсное введение	Постоянная инфузия	Продолжительность лечения
Терлипрессин*	2 мг в/в	1—2 мг каждые 4 ч	В течение 2 дней
Октреотид	50 мкг в/в	50 мкг/ч в/в	До 5 дней
Соматостатин	250 мкг в/в	250 мкг/ч в/в	До 5 дней

\* Рекомендуется комбинировать с глицеролтринитратом 20 мг трансдермально на 24 ч или 0,4 мг сублингвально каждые 30 мин или 40—70 мкг/мин внутривенно.

Вазопрессин используется в клинической практике более 30 лет. Механизм их гипотензивного действия в отношении портального давления связан с уменьшением перфузии чревной области и снижением притока крови в портальный бассейн. Установлено, что использование препарата позволяет улучшить контроль кровотечения без существенного увеличения выживаемости. В 25 % случаев приходится прервать терапию в связи с побочными эффектами: ишемия сердца, ишемия конечностей, мезентериальный тромбоз, гипертензия, гипонатриемия, задержка жидкости. Летальность, связанная с терапией, составляет 3,5 %. Регионарная терапия (введение в верхнюю брыжеечную артерию) не уменьшает числа побочных эффектов. Комбинация с нитратами снижает выраженность системных эффектов, улучшает частоту достижения гемостаза, но не влияет на выживаемость. Механизм гипотензивного действия вазодилататоров (нитраты, антагонисты кальция) может быть связан со снижением печеночного сосудистого сопротивления и дилатацией портосистемных коллатералей. Препараты данной группы редко применяются при остром кровотечении в качестве монотерапии. Целесообразно адьювантное использование вазоконстрикторов. Терлипрессин (глипрессин) является пролонгированным дериватом вазопрессина. При сравнении с плацебо использование препарата позволяет достоверно увеличить не только частоту гемостаза, но и выживаемость больных. Улучшение выживаемости достигается и у декомпенсированных больных (Child C) при раннем введении терлипрессина «на дому». Рекомендуются дозы составляют 2 мг каждые 4 ч. Терапия препаратом сопровождается меньшей выраженностью кардиоваскулярных осложнений по сравнению со схемами, включающими вазопрессин или комбинацию вазопрессина и нитроглицерина: прерывать лечение приходится у 2—5 % пациентов. Достоверных различий частоты гемостаза и выживаемости при использовании терлипрессина или вазопрессина не наблюдается. Соматостатин — естественный тетрадекапептид, ингибирующий в организме секрецию группы гормонов и цитокинов: соматотропного гормона, глюкагона, инсулина, гастрина, ростковых факторов. Препарат блокирует секрецию эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Поскольку соматостатин ингибирует гормоны, являющиеся мощными вазодилататорами, его введение сопровождается констрикцией висцеральных артерий. Предполагается воздействие препарата на гипотетические рецепторы портальных сосудов. Соматостатин снижает портальное давление и коллатеральный кровоток. Другой меха-

низ снижения кровенаполнения пищеводных вен связан с увеличением тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Отличительной особенностью препарата является отсутствие побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему. У соматостатина очень короткий период полувыведения — 1—2 мин, что определяет необходимость пролонгированной инфузии препарата. После болюсного введения 250 мкг препарата устанавливается режим инфузии со скоростью 250 мкг/ч. Результаты при использовании соматостатина лучше, чем при терапии вазопрессином, и сопоставимы с лечением терлипрессином. Октреотид (сандостатин) является октапептидом, синтетическим аналогом соматостатина. Молекула октреотида включает сегмент соматостатина, состоящий из последовательности четырех аминокислот и обеспечивающий ряд биологических эффектов гормона. Период полувыведения октреотида увеличивается до 113 мин и может достигать 4 ч у больных циррозом печени. Октреотид (сандостатин) не воспроизводит все эффекты соматостатина. Данные о влиянии октреотида на гемодинамику противоречивы. Сравнительный анализ результатов лечения октреотидом с результатами использования баллонной тампонады, вазопрессина, глипрессина, склеротерапии не позволяет сделать однозначного заключения. Вызывает опасение значительное увеличение числа больных с полиорганной недостаточностью и близкое к достоверному увеличение летальности при использовании октреотида. Имеются сообщения о развитии отека легких. Таким образом, только терлипрессин позволяет улучшить результаты лечения кровотечения портального генеза. Следует соблюдать большую осторожность при назначении препарата больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У этой категории больных может быть рекомендована терапия октреотидом (сандостатином).

Общим недостатком использования фармакотерапии является частое возобновление кровотечения после ее отмены, наблюдаемое более чем в 50 % случаев. Нельзя не учитывать в нашей стране и такой важный фактор, как высокая стоимость препаратов. Один день терапии сандостатином по своей стоимости превышает расходы на проведение нескольких сеансов эндоскопической склеротерапии. Поэтому представляется оправданным применение медикаментозных средств в качестве дополнительной временной защиты до момента выполнения либо в сочетании с эндоскопическими методами.

Плохая переносимость больными циррозом печени обширных, травматичных хирургических вмешательств всегда диктовала необходимость поиска и совершенствования малотравматичных методов лечения. Одним из важнейших малоинвазивных направлений лечения этой категории больных являются эндоскопические вмешательства, которые признаны в качестве «метода первой линии» как на высоте кровотечения, так и при высоком риске его развития.

Еще в 1933 г. W. Walters, исходя из анатомических особенностей нижней трети пищевода, предположил целесообразность использования склеротерапии, что обсуждалось на собрании штата клиники Mayo. Первое клиническое использование метода состоялось в 1936 г. в Швеции.

На высоте кровотечения эндоскопическая склеротерапия, по сравнению с терапией вазопрессином, сопровождается лучшим контролем гемостаза и выживаемостью. При сравнении склеротерапии и терапии соматостатином или октреотидом достоверных различий показателей не наблюдается. Экстренная эндоскопическая склеротерапия имеет преимущества перед баллонной тампонадой вен пищевода.

Частота рецидива кровотечения после использования склеротерапии достигает 40 %. В 20 % рецидивы кровотечения связаны с развитием постинъекционных язв. Частота развития осложнений составляет от 1 до 20 %.

Разработка и внедрение в клинику лигирования были обусловлены стремлением уменьшить число осложнений эндоскопического лечения. Метод эндоскопического лигирования оказался более эффективным в отношении контроля кровотечения, частоты ранних рецидивов (в 3 раза меньше), времени достижения эффекта эрадикации и выживаемости (больше на 30 %). При оценке отдаленных результатов эндоскопическое лигирование уступает склеротерапии в связи с большей частотой рецидива варикозного расширения вен пищевода (47 и 23 % в течение года соответственно) и более выраженным усугублением портальной гипертензивной гастропатии.

Механизмы лечебного воздействия  
эндоскопической склеротерапии и лигирования

С точки зрения современного уровня развития методологии лечебной эндоскопии с помощью эндоскопических вмешательств решаются две основные задачи — остановка кровотечения, т. е. до-

стижение надежного гемостаза, и максимально полная эрадикация всех потенциальных источников геморрагии. Последняя задача, в целях удобства восприятия, может быть также сформулирована как профилактика рецидивов кровотечения.

Считается, что основной механизм лечебного воздействия любого эндоскопического вмешательства связан с инициацией тромбоза варикозных вен. Именно поэтому вполне логичным представляется, что в начале разработки техники эндоскопической склеротерапии была использована исключительно интравазальная техника, т. е. введение склерозирующих веществ в просвет сосуда. Паравазальный компонент рассматривался как нежелательное явление (НЯ) или даже как осложнение процедуры. Однако механизм реализации гемостатического эффекта склеротерапии значительно шире, чем традиционно рассматриваемый тромбоз. Тромбирование венозного сосуда является относительно поздним событием, что не позволяет объяснить возможность достижения немедленной остановки кровотечения. Тромбоза вены можно достичь «на конце иглы» в течение первого сеанса путем использования агрессивных склерозантов, что неизбежно приведет к резкому увеличению частоты фатальных осложнений — обширных некрозов пищевода и аррозивных кровотечений. Поэтому в современной литературе мы можем обнаружить указание на различные механизмы обеспечения гемостаза вследствие интравазальной склеротерапии: сокращение сосуда, приводящее к уменьшению его напряжения, сдавление сосуда, вследствие неизбежно возникающего паравазального компонента, отек и утолщение стенки вены. Иницированный склеротерапией флебит варикозной вены приводит к ее тромбозу и началу организации тромба в среднем к 5—7-м суткам. В склеротический процесс вовлекается не только стенка сосуда, но и окружающая ткань. При эзофагоскопии через 7—10 дней тромбированные вены выглядят набухшими, ригидными. В более отдаленные сроки (4—6 мес.) они представлены в виде белесоватых тяжей.

При паравазальной методике, когда склерозирующее вещество вводится в подслизистый слой, первичный гемостаз достигается посредством отека, приводящего к механической компрессии кровоточащих ВРВ. В последующем возникает локальное воспаление в стенке пищевода с усилением соединительнотканного каркаса в подслизистом слое. Вены тромбируются через 7—10 дней после вовлечения их в процесс асептического воспаления. Исходом субмукозного введения склерозанта является формирование более

прочного стромального каркаса, в котором располагаются тяжи склерозированных вен.

Важным последствием паравазальной склеротерапии является создание неблагоприятных условий для развития коллатерального кровообращения в пищеводе и желудке. Имеются большие исходные возможности раскрытия предсуществующих коллатералей при циррозе печени. Основной патогенетический смысл активного развития коллатералей связан со стремлением поддержать синусоидальную перфузию в условиях наличия внутрипеченочного блока. Подобный гемоциркуляторный статус обеспечивается целым комплексом функциональных органов и систем: в частности, увеличением уровня вазодилататоров, изменением чувствительности (аффинитета) сосудистых рецепторов, гормонального профиля и т. д. Паравазальный компонент склеротерапии блокирует развитие коллатерального кровообращения в пищеводе и тем самым предупреждает образование новых рецидивных варикозных вен.

Небольшие изъязвления слизистой пищевода довольно часто сопровождают процесс эрадикации варикозных вен пищевода, что способствует усилению соединительнотканного компонента. Важно не допускать глубоких язв, потенциально опасных развитием аррозивного кровотечения.

С точки зрения механизмов лечебного действия эндоскопическое лигирование в большей степени воспроизводит эффекты интравазальной склеротерапии.

При рассмотрении механизмов реализации положительных эффектов эндоскопических методов особенно наглядно выявляется несостоятельность рефлюксной теории разрыва варикозных вен пищевода. Асептическое воспаление тканей пищевода (т. е. эзофагит) является ключевым процессом, обеспечивающим усиление стромального перивазального каркаса. Целесообразность назначения противовоспалительной терапии возникает лишь в случаях, когда запущен неадекватно выраженный воспалительный процесс, вследствие которого нарушение целостности сосудистой стенки может развиваться до обеспечения надежного протективного стромального компонента. Эндоскописту приходится оценивать как агрессивность склеротерапии, так и способность тканей пациента обеспечить адекватную регенерацию. Именно в этой связи приходится говорить об инициации управляемой альтерации как об основной патоморфологической сущности эндоскопических методов. Реакция местных тканей на альтерацию является индивидуальной и зависит от многих факторов. Наиболее важный из них — функ-



*Рис. 5.11.* Эндоскопическая картина эрадикации варикозных вен пищевода представлена рубцовыми изменениями слизистой в зоне лигирования

циональный резерв печени. Исходя из уравнения Лапласа, необходимо подчеркнуть основную патогенетическую направленность коррекции портогипертензивных изменений сосудистой системы пищевода — вывести локальные гемодинамические условия на новый, более безопасный уровень. Этими условиями являются уменьшение внутрипросветного давления, уменьшение диаметра сосудов (уменьшение числителя уравнения), утолщение сосудистой стенки (увеличение знаменателя) и усиление «каркастности» перивазальных тканей (уменьшение поправочного коэффициента). Основной целью, не всегда реализуемой в результате эндоскопического лечения, является полная эрадикация (т. е. достижение полного исчезновения) ВРВ пищевода.

Эндоскопическая картина эрадикации варикозных вен пищевода представлена рубцовыми изменениями слизистой в зоне лигирования (рис. 5.11).

#### Методические и методологические ошибки

К методическим ошибкам относятся:

— изолированное использование интравазальной склеротерапии, в том числе методики точечного воздействия только на кровотокающую вену с оставлением других потенциальных источников;

— использование «жестких» склерозантов (тромбовар, абсолютный алкоголь), стремление добиться раннего тромбоза вари-

козной вены. Ошибки методологического характера связаны с неправильным построением диагностических и лечебных программ;

— отсроченное эндоскопическое лечение, в том числе стремление выполнить процедуру в «холодном периоде»;

— неоправданно широкое использование зонда-обтуратора Sengstaken-Blakemore;

— невыполнение повторных сеансов и несоблюдение оптимальных сроков повторных вмешательств;

— несоблюдение принципов комплексного подхода, изолированное эндоскопическое лечение без использования вмешательств «второго уровня»;

— отсутствие адьювантной противоязвенной терапии.

#### Выбор склерозирующих веществ

На сегодняшний день спектр препаратов, используемых для склеротерапии, включает следующее:

*производные жирных кислот:*

— этаноламинолеат;

— морруат натрия;

*синтетические вещества:*

— содиумтетрадецилсульфат (тромбовар);

— полидоканол (этоксисклерол);

*препараты различных групп:*

— этиловый спирт;

— фенол;

— тиссукол (берипласт);

— гистоакрил (букрилат).

Большинство склерозирующих агентов может быть применено как для интра-, так и для паравазального введения. В США и Англии чаще используются тромбовар и этаноламинолеат, в то время как в европейских странах предпочитают этоксисклерол. Этоксисклерол содержит 5—20 мг полидоканола в 1 мл этилового спирта и применяется в 0,5—2 % концентрации. Чем больше концентрация склерозанта, тем выше риск побочного действия, но тем и успешнее облитерирующий эффект.

В последнее время наметилась тенденция к использованию так называемых тромбиновых «коктейлей». Примером последних является тиссукол (берипласт). Это двухкомпонентный тканевой гель из концентрата человеческого фибриногена и тромбина. Кроме того, он содержит человеческий альбумин, L-аргинина гидрохлорид, L-изолейцин, глутаминат натрия, хлорид и цитрат натрия.

Тиссукол обладает преимуществом вызывать локальный тромбоз сосудов без значительного повреждения окружающих тканей.

#### Методика эндоскопической склеротерапии

Методика осуществляется поэтапно, с динамическим контролем за эффективностью лечения. Лечебные сеансы проводят еженедельно. У большинства пациентов возможно амбулаторное использование данного метода.

Склерозирование начинают с преимущественно интравазального введения препаратов. Склерозант вводят в каждый варикозный ствол, начиная с зоны пищеводно-желудочного перехода и далее в проксимальном направлении до уровня средней трети пищевода. В процессе каждой инъекции используют от 1 до 3 мл раствора. Кровотечение из точек вкола останавливают компрессией дистальным колпачком или паравазальным введением 0,5—2 мл склерозанта с обеих сторон от кровоточащей вены. После интравазального обеспечения основных венозных стволов используют паравазальное введение, что позволяет потенцировать суммарный эффект процедуры. Общий объем препарата не должен превышать 30 мл. Начиная с третьего сеанса, используют преимущественно паравазальный способ, при котором введением препарата в подслизистый слой преследуют цель создания на его месте плотной фиброзной выстилки. Тем самым значительно снижается частота возникновения рецидива варикозной трансформации вен. На данном этапе профилактического лечения лекарственное вещество вводят в объеме 1—2 мл в пространство между ВРВ в нижней трети пищевода. В случае возникновения постсклеротической язвы следует отступить от края последней на расстояние не менее 1—2 см.

Лечение продолжается до получения эффекта эрадикации либо до исчезновения факторов риска кровотечения. Для этого требуется в среднем 5—6 сеансов склеротерапии. Первые два или три сеанса проводятся с интервалом 5—8 дней, а последующие — 2—4 нед.

*Результаты лечения* по данным эндоскопической картины можно расценить как:

— удовлетворительный — при сохранении формы и размеров вен, соответствующих типу  $F_3$ , но уменьшении выраженности ВРВ и/или исчезновении других факторов риска кровотечения;

— хороший — при изменении формы вен с  $F_3$  до  $F_2$  в сочетании с редукцией других неблагоприятных признаков;

— отличный — при достижении формы вен  $F_0$ — $F_1$  с исчезновением остальных факторов риска (эффект эрадикации).

Динамический контроль осуществляется через 3 мес. после окончания курса профилактического лечения, а в последующем один раз в полгода. В случае рецидива ВРВ в пищеводе до степени  $F_3$  с появлением «красных маркеров» лечение повторяется.

В первые 2—3 мес. после начала эндоскопического лечения риск кровотечения остается относительно высоким, что связано с неполной облитерацией ВРВ. В течение первых 2 мес. частота рецидива у пациентов функциональной группы Child A составляет 9 %, Child B — 26 %, а Child C достигает 63 %. После достижения эрадикации ВРВ риск кровотечения у пациентов группы Child A составляет около 5 %, а у больных менее благоприятных функциональных стадий снижается до 10—20 %.

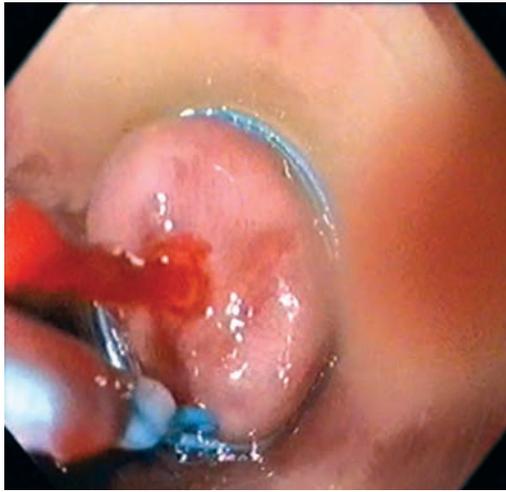
### Эндоскопическое лигирование

Быстрое и успешное внедрение метода лигирования ВРВ пищевода и желудка в программу профилактики и лечения варикозных кровотечений обусловлено рядом его преимуществ по сравнению со склеротерапией. Эндоскопическое лигирование быстрее позволяет достичь желаемого эффекта, более безопасно и легче переносится пациентами.

В настоящее время в России доступны несолько видов лигирующих устройств. Первым на рынке появилось лигирующее устройство фирмы «Olympus». Особенности использования: лигатуры необходимо низводить по мере их использования, они представлены жестким материалом. Технология предусматривает «штучную» работу, деликатное затягивание каждой лигатуры в зависимости от локальных условий, бережное отношение к эндоскопической технике. Фирма «Wilson-Cook» заменила жесткую лигатуру эластическим кольцом и вынесла все кольца на периферию колпачка. Последний обеспечивает сбрасывание колец в режиме «автоматной очереди» без низведения каждой лигатуры. Однако сама конструкция более громоздка, а ее использование требует особого внимания, чтобы не повредить эндоскопическую технику. Выделяют методику прямого и спирального лигирования.

При остром кровотечении выполняют прямое лигирование кровоточащего участка варикозной вены (рис. 5.12).

Для решения этой задачи эндоскоп подводят к зоне дефекта варикозной вены. Лигатура накладывается непосредственно на этот участок. В большинстве случаев достаточно одной аппликации кольца (петли), чтобы достигнуть гемостаза. Однако иногда необ-



*Рис. 5.12.* Методика прямого/прецизионного лигирования ВРВ пищевода с помощью устройства Shooter фирмы «Wilson-Cook»

ходимо осуществить дополнительное лигирование. В том случае, если первую лигатуру не удалось точно расположить в зоне повреждения, последующее лигирование выполняют дистальнее места кровотечения в проекции варикса, тем самым прекращая кровоток по нему и достигая гемостаза. Согласно принципам эндоскопического лигирования, должны быть перевязаны все видимые вариксы от кардии в проксимальном направлении. Лигирование одного-двух вариксов недопустимо.

В случае, если не удастся четко установить участок повреждения вены, проводится «спиральное» лигирование, когда эластичные кольца (лигатурные петли) накладываются последовательно по спирали на каждый варикозный ствол. На каждый ствол используют от 2 до 4 колец до полной остановки кровотечения.

Профилактическое лигирование изначально предполагает спиральный метод аппликации. Начиная от гастроэзофагеального перехода, лигатуры накладываются таким образом, чтобы в одной плоскости располагалась лишь одна лигатура. Соблюдение данной методики предотвращает развитие стенозов в пищеводе. Возможно наложение до 10 лигатур за один сеанс. Вмешательство не должно повторяться вблизи постлигатурных язв. Чтобы предотвратить опасность кровотечения, следует отступать не менее 1 см от края язвы.

## Облитерация варикозных вен тканевыми клеями

Эндоскопическая склеротерапия и лигирование не лишены целого ряда недостатков. Стандартные препараты, используемые для склеротерапии, являются достаточно агрессивными химическими агентами. Воспалительная реакция тканей пищевода вследствие введения склерозантов не всегда контролируема. Существенного снижения риска кровотечения при выполнении программы склеротерапии и лигирования можно ожидать через определенный интервал времени после достижения эффекта эрадикации. Кроме того, склеротерапия и лигирование оказались малоэффективными в отношении профилактики и остановки кровотечения из варикозных вен желудка. Все вышеперечисленное явилось предпосылкой для развития нового направления — использования для облитерации ВРВ цианакрилатных клеевых композиций. Первые публикации об их применении вышли из клиник Франции и Германии в 1984—1986 гг.

В настоящее время используются преимущественно два цианакрилатных полимера: гистоакрил (*n*-бутил-2-цианакрилат) и букрилат (изобутил-1-цианакрилат). К особенностям тканевых клеев относится их замедленная полимеризация в физиологическом растворе в течение 20 с. При контакте с кровью полимеризация происходит немедленно, что требует строго интравазального введения препарата. Введение гистоакрила в кровоточащий варикозный узел обеспечивает эффективную остановку кровотечения, так как образующийся полимер, приобретая в просвете сосуда твердую консистенцию в виде «слепка» вены, надежно прекращает в ней кровоток.

Из всех эндоскопических методов облитерация тканевыми клеями является технически наиболее сложной. При выполнении облитерации велика роль фактора времени в успехе лечения. Все манипуляции должны выполняться быстро, что требует специальной подготовки и взаимопонимания персонала.

Гистоакрил вводят строго интравазально проксимальнее участка разрыва. Если нет уверенности в интравазальном положении иглы, следует вначале инъецировать физиологический раствор (при паравазальном введении происходит отек слизистой). Заполненный варикозный узел характеризуется истечением гистоакрила из места разрыва. При больших ВРВ требуется большее количество препарата для остановки кровотечения (иногда 2 мл



*Рис. 5.13.* Методика интравазального введения склерозанта (гистакрил + липиодол)

в пищеводе и 3—4 мл в желудке). Существуют рекомендации при проведении облитерирующего лечения смешивать гистоакрил с 0,5—0,8 мл масляного контрастного вещества липиодола с целью предупреждения быстрого затвердевания препарата и возможности последующего рентгенологического контроля (рис. 5.13).

Использование интравазального введения клеевых композиций позволяет добиться гемостаза в 90—100 % случаев. В связи с технической сложностью данного метода, которая определяется необходимостью обязательной четкой визуализацией источника геморрагии и строгого интравазального введения препарата, использование клеевых композиций при любом кровотечении из ВРВ пищевода и желудка нецелесообразно. Рационально использование цианакрилатов для остановки кровотечения из ВРВ желудка, когда стандартные склерозанты малоэффективны, при массивных кровотечениях из ВРВ пищевода, а также в случае ранних рецидивов кровотечений.

Преимущества метода утрачиваются при длительном лечении флэбэктазий пищевода. Результаты изолированного использования тканевых клеев для достижения долговременной программы эрадикации ВРВ показали высокую частоту рецидивов, достигающую 47 %. Вероятно, особенность строго интравазального введения гистоакрила, отсутствие паравазального компонента и труд-

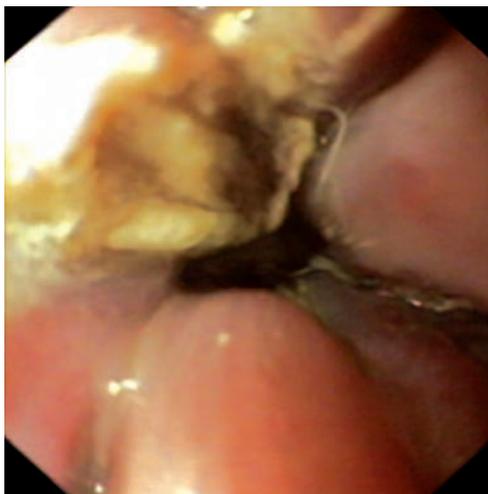
ность облитерации ВРВ диаметром менее 3 мм являются причиной недостаточной эффективности цианакрилатов в профилактике рецидивов кровотечений.

Поздние кровотечения чаще всего связаны с образованием дефектов ВРВ в результате пролабирования полимерных «слепков» через их стенку в просвет желудочно-кишечного тракта. Процесс заживления дефектов слизистой и язв пищевода после отхождения полимера завершается в конце 2-го месяца. С целью нивелирования недостатков облитерации ВРВ тканевыми клеями рациональным является одновременное использование стандартных склерозантов, т. е. комбинированное лечение.

#### Динамика эндоскопической картины после эндоскопического лечения

Ранние эндоскопические признаки химически индуцированного асептического воспаления слизистой и подслизистого слоя пищевода после эндоскопической склеротерапии заключаются в изменении цвета варикозной стенки с синеватого на белый, уменьшении количества и протяженности «красных маркеров», появлении белесоватого оттенка слизистой на участке склерозирования. Эти проявления соответствуют периоду отека поверхностных слоев пищевода и стенки ВРВ с редукцией кровотока по ним. В течение следующего месяца, когда воспалительная инфильтрация сменяется развитием и прогрессированием склеротического процесса, узловатая форма вен трансформируется в извитую с уменьшением их диаметра и степени выбухания в просвет. В меньшей степени уменьшается протяженность вен вдоль пищевода, практически полностью исчезают «красные маркеры» стенки. Максимальной выраженности лечебный эффект достигает через 2—3 мес.

Эволюция эндоскопической картины после лигирования отличается как по темпам развития, так и по характеру изменений. Непосредственно после аппликации лигатур на ВРВ последние спадаются выше уровня лигирования. На этом фоне определяются полиповидные участки тромбированных лигированных вен с затянутой петлей на основании. В течение первых 4 сут происходит некроз зон странгуляции с последующим отторжением некротических масс и формированием на этом месте поверхностных язв. Отличительная особенность этих язв в том, что их дно не достигает мышечного слоя стенки пищевода, что способствует быстрому (обычно в течение 10—14 дней) рубцеванию без сужения просвета



*Рис. 5.14.* Эндоскопическая картина постлигатурных язв (10 дней после сеанса лигирования ВРВ пищевода)

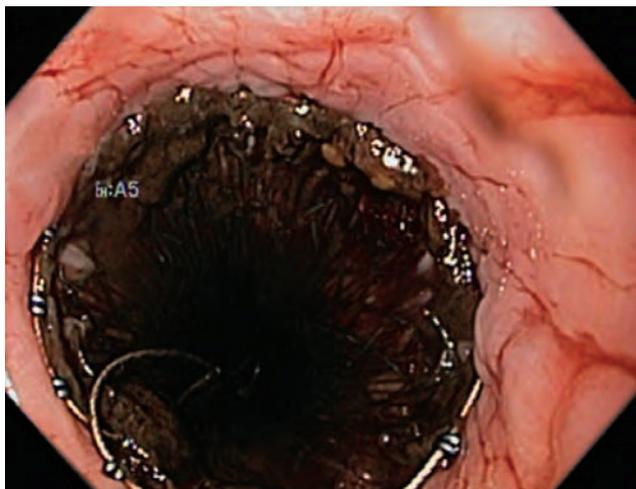
пищевода. Лигатуры отторгаются в среднем в течение 7—12 дней (рис. 5.14).

Эндоскопическая картина эрадикации варикозных вен пищевода представлена рубцовыми изменениями слизистой в зоне лигирования. С использованием сеансов эндоскопического лигирования удается быстрее добиться положительной динамики эндоскопических факторов риска кровотечения. Анализ постпроцедурных изменений определяет необходимость обязательного использования антисекреторных препаратов в послеоперационном периоде.

#### Самораскрывающийся металлический стент

Начиная с 2002 г. в больнице г. Линц были использованы самораскрывающиеся металлические стенты (СРМС) у пациентов с массивным продолжительным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода как альтернативное лечение баллонной тампонаде.

Стенты были установлены у пациентов и оставлены на 2—14 дней. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода прекратилось сразу же после имплантации стента во всех случаях. Пока стент находился на месте, предпринимались дальнейшие диагностические действия по оптимизации лечения основного заболевания и портальной гипертензии. За время лечения с исполь-



*Рис. 5.15.* Стент Дениша в просвете пищевода (эндоскопический контроль и оценка эффективности установки)

зованием пищеводных стентов не отмечалось случаев повторных кровотечений, болезненности или смертности. Все стенты были извлечены без осложнений после начала лечения в соответствии с окончательным диагнозом.

В клинике, на основании опыта применения СМРС был разработан модифицированный вариант — стент Элла-Дениша, который позволяет выполнить лечебную манипуляцию без рентгенологического или эндоскопического контроля (рис. 5.15). Стент Дениша сделан в форме, которая соответствует анатомической конфигурации пищевода и варикозно расширенных вен, особенно его дистальной части — 4—6 см. Длина стента — 135 мм. Правильное введение осуществляется раздуваемым баллоном на дистальном конце устройства, которое обеспечивает правильное позиционирование, когда баллон втягивается в кардию перед расправлением стента. Проволочная петля с каждого конца и специальная форма позволяют осуществлять вытяжение и сужение стента для его извлечения.

При установке СМРС были выявлены следующие преимущества:

— стент не может быть удален или смещен самим пациентом в состоянии возбуждения;

— просвет стента обеспечивает физиологический дренаж слюны. Возможен прием жидкости и пищи через рот;

— тщательный повторный осмотр пищевода, кардии, желудка и 12-перстной кишки, а также эвакуация желудочного содержимого возможна сразу же после введения стента.

Установка стента для прекращения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода является инновационной методикой, которая была применена у пациентов в чрезвычайных ситуациях, связанных с высоким риском для жизни. Процедура не вызвала осложнений и привела к быстрой остановке кровотечения у всех больных. Конечно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти первоначальные положительные данные.

#### Осложнения эндоскопических вмешательств

Осложнения эндоскопической склеротерапии возникают приблизительно в 20 % случаев. Более чем у половины больных наблюдаются дисфагия, загрудинные боли, субфебрильная лихорадка. Все эти симптомы слабо выражены и разрешаются в течение нескольких дней. Поверхностные некрозы слизистой возникают приблизительно в 30—80 %, глубокие язвы — в 3—10 %. В 2—13 % случаев эти изменения могут привести к развитию кровотечения. Частота развития стриктуры пищевода составляет от 2 до 10 %.

Наиболее тяжелым ранним осложнением склеротерапии является формирование глубоких некрозов стенки пищевода с последующим кровотечением, перфорацией или пенетрацией в средостение и развитием медиастинита. Подобные повреждения стенки являются следствием глубокого введения большого объема склерозанта в мышечный слой. Другие источники ошибок — погрешности иглы (слишком длинная или слишком толстая) и большое количество, а также высокая концентрация склерозирующего вещества. В результате совершенствования методики склеротерапии в последние годы частота подобных осложнений уменьшилась.

При проведении эндоскопического лигирования осложнения встречаются значительно реже. Поверхностные язвы возникают на месте отторгнувшихся некротизированных участков лигированных вен на 5—7-й день после лечения. Образующиеся язвы более поверхностные, по сравнению с таковыми после эндоскопической склеротерапии, они быстрее эпителизируются (в среднем в течение 14 дней), не оставляя рубцовых изменений. Частота развития кровотечений из индуцированных лигированием язв составляет от 0 до 8 %. Так же как и при проведении склеротерапии, в первые дни после лечения пациентов могут беспокоить ретростернальные

боли, транзиторная субфебрильная лихорадка и дисфагия. Однако выраженность этих симптомов незначительна.

Частота развития осложнений при применении цианакрилатов составляет около 10 %. Среди местных осложнений эндоскопического лечения флэбэктазий пищевода наиболее часто встречаются стеноз — от 4 до 13 % и язва пищевода — до 33 %. При использовании гистоакрила возможно развитие тромбоза легочной артерии. В качестве грозного осложнения при применении цианокрилатов в смеси с липидолом возможно развитие инсульта, которые обусловлены попаданием полимерных частиц тканевого клея в систему церебральных артерий: в присутствии липидола время полимеризации цианакрилатов удлиняется, что и может послужить причиной миграции элементов препарата по сосудистому руслу.

Одним из факторов, сдерживающих применение полимеров в медицине, является мнение об их возможном канцерогенном действии. Однако длительное цитотоксическое действие данных полимеров исключено, поскольку через короткое время цианакрилатные «препараты вен» отторгаются в просвет желудочно-кишечного тракта.

### *Хирургические вмешательства*

По основной патогенетической направленности выделяют операции портосистемного шунтирования и portoазиатического разобщения.

Снижение портального давления методом портосистемного шунтирования устраняет один из решающих патогенетических факторов возникновения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Бурное развитие хирургической техники и совершенствование анестезиологического обеспечения создали в начале 1940-х гг. предпосылки для развития операций портосистемного шунтирования. Применение сосудистых портосистемных шунтов в клинической практике выдвинуло целый ряд проблем. Операционная травма зачастую становится непереносимой для большинства декомпенсированных больных циррозом печени. Синдром портосистемной энцефалопатии усугублялся у большинства оперированных больных. В 1970-е гг. период увлечения декомпрессивными операциями сменился более сдержанным к ним отношением. Были обобщены отдаленные результаты, показывающие отсутствие увеличения продолжительности жизни пациентов после операций

портосистемного шунтирования. Стало очевидным фактом, что портальная декомпрессия приводит к снижению функциональных резервов печени, увеличению частоты развития и тяжести течения портосистемной энцефалопатии.

После портосистемного шунтирования снижаются процессы регенерации печени. В выборе типа шунта существуют своеобразные «ножницы»: чем больше диаметр шунта, тем выраженнее декомпрессивный эффект вмешательства, но при этом выше послеоперационная летальность, чаще возникает энцефалопатия, меньше продолжительность и ниже качество жизни пациентов. И наоборот, малый диаметр шунта сопровождается меньшей летальностью, энцефалопатией, умеренным угнетением печеночной регенерации, но при этом часто оказывается неэффективным в снижении портального давления. Ряд исследователей находят, что практически любой тип сосудистых портосистемных анастомозов способствует прогрессированию дистрофических процессов в печени и часто осложняется развитием печеночной энцефалопатии. Главный недостаток портосистемных анастомозов связан с существенным снижением портальной перфузии печени и увеличением объема шунтирующейся крови.

Патогенетически обоснованным при циррозе печени является селективное дренирование гастролиенальной зоны. При этом преследуются цели как декомпрессии кардиоэзофагеальной зоны, так и сохранения незначительной гипертензии в системе воротной вены, обеспечивающей поддержание портальной перфузии. Одним из вариантов селективного портосистемного шунтирования, отвечающего отмеченным условиям, является дистальный спленоренальный анастомоз по Warren. Недостаток дистального спленоренального шунтирования связан с риском травмы поджелудочной железы.

Возлагавшиеся на начальном этапе надежды на селективные шунты с целью неполной декомпрессии портального кровотока и сохранением перфузии печени не оправдались. Исследования показали, что изначально селективные, они достаточно быстро по своим гемодинамическим параметрам приближаются к неселективным портосистемным анастомозам.

В настоящее время больше внимание уделяется не селективности шунтирования, а степени портальной декомпрессии. Доминирующую позицию занимает концепция парциальной (дозированной, частичной) портальной декомпрессии. Оптимальным считается диаметр анастомоза 6—8 мм. При этом существенно

снижается риск кровотечения, а снижение функции печени и углубление портосистемной энцефалопатии не выражены.

В России наиболее активными разработчиками и популяризаторами дозированной портальной гипертензии явились последователи школы М. И. Лыткина и И. А. Ерюхина — профессора П. Н. Зубарев и Б. Н. Котив. В частности, Б. Н. Котив успешно решил проблему стандартизации диаметра шунта из аутоvene путем формирования так называемых спиральных трансплантатов. Продольный раскрой аутоvene и последующее формирование спирального трансплантата на проводнике заданного диаметра позволили сохранить преимущества аутологичного шунта при одновременной возможности выбора его диаметра.

Процедура чрезъяремного внутрипеченочного портосистемного шунтирования является одной из последних новаторских технологий, позволяющей выполнить эффективную декомпрессию портальной системы (рис. 5.16). В англоязычной научной литературе для обозначения этого вмешательства общепринято использовать аббревиатуру TIPS — Transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Идея создания портальной декомпрессии путем чрескожного формирования внутрипеченочного соустья между крупными печеночными и воротной венами впервые была сформулирована и осуществлена в эксперименте Josef Rosch (1969). Разработка компактных металлических сосудистых эндопротезов в конце 1980-х гг.

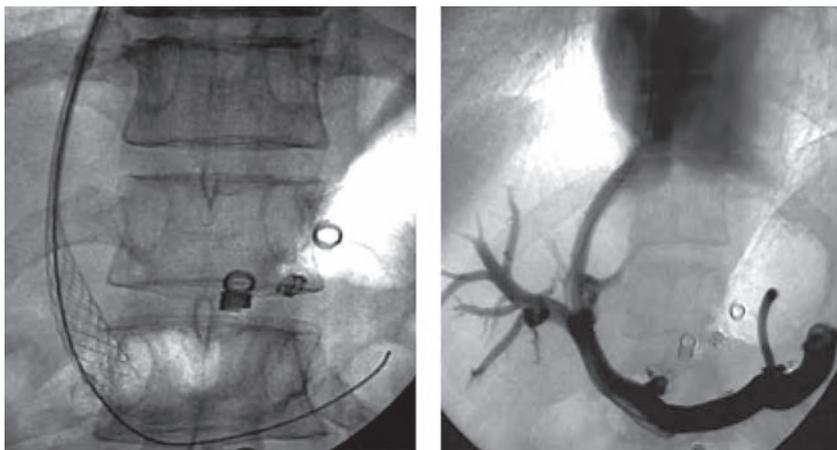


Рис. 5.16. Процедура внутрипеченочного портосистемного шунтирования (оператор — профессор В. К. Рыжков)

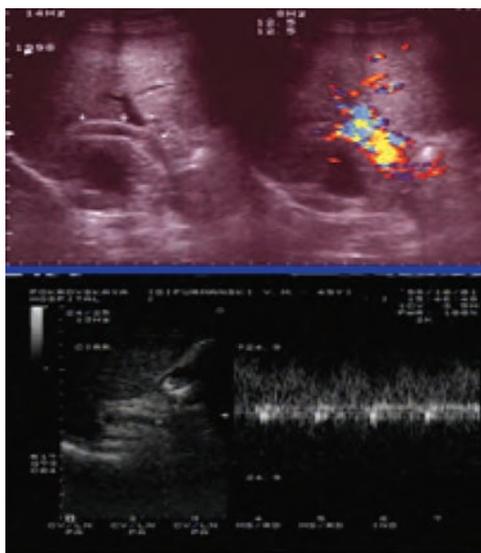
позволила вывести процедуру TIPS на клиническую сцену и обеспечила техническую основу успешного формирования венозновенозной фистулы в паренхиме печени. Первое клиническое использование процедуры было выполнено G. Richter [et al.] (1990). Начиная с этого времени, началось повсеместное внедрение методики TIPS в клиническую практику.

«Технический успех» TIPS (т. е. успешное вмешательство и выживаемость пациентов в течение 30 дней) достигает высоких значений и составляет 93—100 %. Отсутствие рецидива кровотечения в течение 1 мес. наблюдается в 83 % случаев. Смертность, связанная с проведением вмешательства, составляет 0—3 % и в значительной степени зависит от исходного состояния пациентов. Летальность выше при выполнении вмешательства в экстренном порядке. Наибольшее число осложнений отмечается среди пациентов Child C и при наличии асцита, свидетельствующего о декомпенсированной функции печени. Основными причинами летальности в течение первых 30 дней является полиорганная недостаточность и кровотечение в случае тромбоза шунта. Частота рецидива кровотечения и возникновения энцефалопатии сравнимы с результатами операций портосистемного шунтирования. При прогрессирующем ухудшении функции печени и рефрактерной к консервативной терапии энцефалопатии можно обтурировать шунт и перейти к другому методу лечения.

Наряду с очевидными положительными сторонами данного вмешательства, остаются многочисленные нерешенные проблемы. Среди них высокая склонность внутрипеченочных шунтов к стенозированию и облитерации — до 20—30 % в год, а по некоторым данным — до 50 %. Не оправдались надежды на эффективное решение проблемы лечения асцитических форм заболевания. В результате TIPS, как и других шунтирующих операций, ухудшается гиперкинетический циркуляторный статус и снижается портальная синусоидальная перфузия (рис. 5.17).

Балонная ангиопластика внутрипеченочного портосистемного шунта показана на рис. 5.18.

Параллельно с модификацией шунтирующих операций в хирургии портальной гипертензии распространились оперативные вмешательства, имеющие принципиально другую направленность, — операции portoазигального разобщения. Основными преимуществами последних являются сохранение портальной перфузии печени, отсутствие усугубления портосистемной энцефалопатии и сохранение исходной анатомии элементов портального бассейна, что сохраняет



*a*



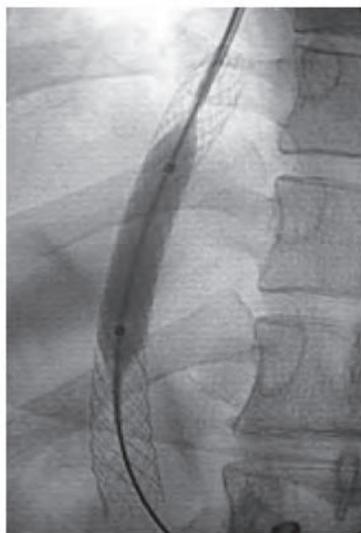
*б*

*Рис. 5.17.* Ультразвуковая дуплексная и доплерографическая оценка состояния внутрипеченочного портосистемного шунта:

*a* — функционирующий шунт; *б* — окклюзия шунта



а



б

Рис. 5.18. Ангиография при окклюзии портосистемного шунта (а), баллонная ангиопластика внутривенечного портосистемного шунта (б)

благоприятные условия для последующей трансплантации. В соответствии с направленностью основного оперативного приема различают операции пересечения-реанастомоза (транссекции) и деваскуляризации (деконгестии) пищевода или желудка. В зависимости от доступа различают следующие виды вмешательств:

— *трансабдоминальные*: портоазигальная дисконнекция по Tanner, гастроэзофагеальная деконгестия по Hassab (со спленэкто-

мией), эзофагогастральная деваскуляризация с селективной проксимальной ваготомией и фундопликацией;

— *трансторакальные*: трансторакальное прошивание вариксов по Воерема — Crile, по Nissen — Rapant, трансторакальная субмукозная транссекция пищевода по Walker — Stelzner;

— *комбинированные*: обширная деваскуляризация дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка в сочетании с транссекцией пищевода, ваготомией, пилоропластикой и спленэктомией (операция Sugiura — Futagawa).

Эффективность операций разобщения в отношении частоты рецидивов кровотечений зависит от обширности оперативного вмешательства. При выполнении операции в объеме транссекции пищевода частота повторных геморрагий остается достаточно высокой. Более обнадеживающие результаты получены при включении в оперативный прием элементов деваскуляризации пищевода и желудка. Наименьшая частота рецидивов геморрагии наблюдается при обширной деваскуляризации дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка в сочетании с транссекцией пищевода, ваготомией, пилоропластикой и спленэктомией (операция Sugiura — Futagawa). Однако отмеченная низкая послеоперационная летальность и высокая выживаемость как после экстренных, так и после плановых операций Sugiura — Futagawa наблюдалась лишь при исполнении их руками авторов.

В отечественной хирургии наибольшим опытом операций портоазигального разобщения обладает клиника профессора А. К. Ерамишанцева — ученика и последователя основоположника отечественной школы портальной гипертензии М. Д. Пациоры. Первые операции частичной эзофагогастрэктомии выполнены профессором М. Д. Пациора в 1960—1965 гг. Однако из 9 больных 4 умерли от несостоятельности швов пищеводно-желудочного анастомоза. И только с 1968 г., после внедрения в практику К. Н. Цацианиди инвагинационного метода пищеводного соустья, непосредственные результаты этой операции значительно улучшились.

Новым этапом в хирургическом лечении пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии явилось использование сшивающих аппаратов, которые позволили вывести традиционный хирургический прием на новый технологический уровень. Операция предполагает транссекцию пищевода с последующим наложением пищеводно-желудочного анастомоза.

В заключение следует подчеркнуть, что современный этап развития евро-американской хирургии характеризуется предпочтени-

ем парциальной портальной декомпрессии методом формирования шунта малого диаметра (6—10 мм), в то время как японская школа хирургии активно пропагандирует вмешательства портоазигального разобщения.

*Тактические аспекты лечения острого варикозного  
пищеводно-желудочного кровотечения*

К решению проблемы варикозных кровотечений существует большое разнообразие подходов — от слишком активного до полного отрицания переносимости оперативного вмешательства. Сторонники активной тактики аргументируют ее высокой летальностью при развитии рецидива кровотечения и стремлением воздействовать на источник кровотечения до развития выраженных метаболических нарушений.

Наиболее высокая летальность при варикозном кровотечении отмечена среди больных, у которых не удается достичь гемостаза консервативными мероприятиями и у пациентов с рецидивирующим характером кровотечения. К сожалению, большинство этих больных относятся к функциональному классу Child-Pugh C.

При выборе показаний к хирургическому лечению необходимо сопоставлять риск рецидива кровотечения и функциональный резерв печени. Идеальное, но крайне редкое сочетание для экстренного оперативного лечения — высокий риск рецидива и хороший функциональный резерв (Child-Pugh A).

Летальность при любом оперативном вмешательстве по экстренным показаниям значительно выше, чем при плановом лечении, и составляет в среднем около 40 %, а у больных с декомпенсированным циррозом — 70—90 %. Плохие результаты экстренных вмешательств вынуждают большинство авторов придерживаться консервативной тактики, основанной на использовании зонда-обтуратора. В результате метод резерва переводится в «первую линию» лечебной программы.

Большое практическое значение имеет выбор вида операции. Вмешательство по экстренным показаниям направлено на остановку кровотечения, спасение жизни больного и не должно быть продолжительным и травматичным. Таким условиям отвечает гастротомия и прошивание вен пищевода и кардиального отдела желудка (операция Таннера — Пациоры) (Ерамишанцев, 2001; 2003). Однако «профилактический потенциал» этой категории вмешательств очень низкий (Назыров [и др.], 2003).

Немаловажное значение имеет продолжительность периода до принятия решения об операции. Одни специалисты ставят показания к оперативному лечению в течение первых 6 ч госпитализации. Другие авторы увеличивают этот срок до 48 ч. При ранних операциях увеличивается вероятность, что многие больные будут оперированы «не по показаниям», когда остановка кровотечения и спасение жизни могут быть обеспечены консервативными мероприятиями. При отсроченных операциях вмешательство выполняется в условиях прогрессирующей печеночной недостаточности, что определяет еще большую послеоперационную летальность. Дело в том, что направленность изменений функционального резерва печени в постгеморрагическом периоде может быть различной: у одних больных после периода временного благополучия происходит восстановление показателей гомеостаза, у других — ухудшение функции печени носит прогрессирующий характер и усугубляется рецидивирующим характером кровотечения. Таким образом, основная проблема выбора тактики заключается в дилемме: риск операции или риск рецидива. В случае принятия решения об операции данная дилемма приобретает другой вид: для разобщающих операций — травматичность операции или риск рецидива, а для шунтирующих операций — функциональный резерв печени или риск рецидива.

В эволюции лечебной тактики при острых пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза можно выделить два периода. Первый из них (до 1996 г.) основывался на совершенствовании консервативной терапии, включающей использование зонда-обтуратора. Показания к операции устанавливались дифференцированно в зависимости от совокупного клинического риска операции и состояния гемостаза. Оперативное вмешательство на высоте кровотечения ограничивалось гастротомией и прошиванием вен кардиального отдела желудка и пищевода. На этом этапе представлялось, что совершенствованием прогностических критериев удастся оптимизировать отбор больных для хирургического лечения. В результате исследования была подтверждена ведущая прогностическая роль критериев Child-Pugh, которые были дополнены всесторонней оценкой показателей гемостаза, активностью перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации. Однако, несмотря на выявленные закономерности сопряженности с направлениями развития процесса, клинико-лабораторные параметры не являлись истинными предикторами варикозного кровотечения. В свою очередь, развитие рецидива кровотечения ста-

ло ведущим критерием риска летального исхода. Единственным значимым прогностическим фактором риска рецидива оказалась степень декомпенсации функции печени. Таким образом, чем более выражена функциональная декомпенсация, тем больше риск рецидива кровотечения и тем выше потребность в оперативном лечении.

***Уменьшение функционального резерва — главный критерий риска операции!***

Таким образом, классическая дилемма экстренной хирургии желудочно-кишечных кровотечений «риск операции или риск рецидива» применительно к портальной гипертензии явилась непреодолимым форпостом, удерживающим летальность вне зависимости от соотношения объемов консервативного и оперативного лечения на уровне свыше 40 %. Снизить этот показатель удавалось только отбором для определенного вида лечения более компенсированных больных. Например, в начале освоения методики эндоскопической склеротерапии результаты отсроченного лечения оказались лучше, чем при экстренных вмешательствах. В действительности до отсроченного лечения доживали наиболее компенсированные больные, обладающие наименьшим совокупным риском рецидива кровотечения. Ошибок методологического характера, по-видимому, не удалось избежать и сторонникам изолированных эндоваскулярных вмешательств. Эти процедуры выполняются по определенным показаниям и при определенных критериях отбора только в специализированных гепатологических клиниках. Например, относительным противопоказанием к процедуре перкутанной транспеченочной облитерации вен желудка является выраженный асцитический синдром и уменьшение размеров печени — т. е. два значимых показателя, ассоциированных с функциональным резервом печени.

К 1996 г. стало необходимо качественно изменить всю тактику лечения острых пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза, которая должна базироваться на прогнозе и профилактике осложнений портальной гипертензии, а также комплексном применении современных малоинвазивных технологий. Новая тактическая концепция основывалась на понятии «идеального вмешательства» на высоте варикозного кровотечения, признаками которого являлись: высокая эффективность в остановке варикозного кровотечения, профилактическое воздействие в отношении рецидивов варикозного кровотечения, малоинвазивность (вмешательство должно быть переносимо, в том числе больными функ-

циональной группы Child-Pugh C), а также наличие прогностических критериев, позволяющих поставить показания к более радикальному методу до развития рецидива кровотечения.

В последние десятилетия за рубежом все большее распространение получили эндоскопические методы. В рандомизированных исследованиях эффективности склеротерапии в сравнении с баллонной тампонадой были показаны преимущества эндоскопического лечения, как при оценке достижения первичного гемостаза, так и в аспекте частоты рецидива кровотечения. Сравнительный анализ летальности также свидетельствовал в пользу склеротерапии. Все вышеперечисленное создало предпосылки для предложения эндоскопического лечения в качестве метода «первой линии» при остром варикозном кровотечении.

Ряд авторов придерживаются иной точки зрения. Они считают склеротерапию малоэффективной при остром кровотечении и предлагают достигать первичный гемостаз баллонной тампонадой в сочетании с медикаментозной терапией, а эндоскопические методы применять «в холодном периоде». Этому противоречат результаты других исследований, в которых отсроченное выполнение эндоскопической склеротерапии сопровождалось снижением показателя 24-часового контроля кровотечения (с 88 до 65 %) и повышением летальности (с 27 до 39 %).

Внедрение в клинику эндоскопического лигирования сместило баланс мнений в пользу эндоскопического лечения. Мета-анализ 13 контролируемых рандомизированных исследований свидетельствует о наибольшей эффективности при продолжающемся варикозном кровотечении именно процедуры лигирования. Еще более сложной проблемой является тактика при варикозном кровотечении из вен желудка и «эктопических вариксов».

Кровотечение из вен желудка встречается реже, чем кровотечение из вен пищевода, но сопровождается более высокой летальностью. Стандартные эндоскопические вмешательства (лигирование и склеротерапия) менее эффективны и сопровождаются более частым развитием осложнений.

Результаты стандартной склеротерапии зависят от типа варикозного расширения вен желудка. Частота достижения облитерации вен для I типа варикозных изменений («эзофагокардиальный» тип) составила 94,4 %, для II типа («кардиофундальный» тип) — 70,4 % и для изолированных желудочных варикозных вен («фундальный» тип) — 41 %. Относительное число больных с рецидивом кровотечения составило 5,5, 19 и 53 % в трех группах соответственно.

При наличии выраженного варикозного расширения вен желудка ряд авторов считают целесообразным сочетание перкутанной склероспеченочной облитерации вен желудка и эндоскопической склеротерапии. По некоторым данным, полная облитерация варикозных вен при использовании этих двух методов достигается у 70 % больных.

Существует точка зрения, что более эффективным методом при кровотечении из варикозных вен желудка является эндоскопическое введение цианокрилатов (Lo G. H. [et al.], 2001; Sarin S. K. [et al.], 2002). Высокая частота рецидивов кровотечения побуждает к комбинированному лечению с использованием дополнительных, более радикальных методов.

#### Основные мероприятия при поступлении пациента

При поступлении больного с острым варикозным пищеводно-желудочным кровотечением следует незамедлительно начинать интенсивную терапию, которая включает: транспортировку в отделение реанимации; катетеризацию центральной вены; определение группы крови и резус фактора; инфузионную терапию (вводятся препараты, снижающие портальное давление, назначаются антибиотики широкого спектра, преимущественно фторхинолоны); после премедикации проводится диагностическая эндоскопия, которая при соответствующих показаниях переводится в лечебную.

Противопоказания к экстренной эндоскопии — предагональное состояние, профузный характер кровотечения, а также состояния, сопровождающиеся выраженной гемодинамической нестабильностью. В этом случае и при большой вероятности кровотечения портального генеза устанавливают зонд-обтуратор Sengstaken — Blakemore и проводят реанимационные мероприятия. После стабилизации гемодинамики выполняется диагностическая эндоскопия.

При нестабильной гемодинамике проведение эндоскопии оправдано лишь в том случае, когда процедура осуществляется параллельно с проведением реанимационных мероприятий.

Диагностическая эндоскопия может прерваться в случае, если из установленного источника — варикозной вены наблюдается профузное кровотечение. Эндоскопическая остановка кровотечения на высоте кровотечения допустима при достаточном функциональном резерве и кровопотере не более чем средней степени. В остальных случаях целесообразно установить зонд-обтуратор Блекмора и повторить эндоскопическое исследование после стабилизации состояния в сроки от 6 до 24 ч.

По сравнению с кровотечениями другого генеза особенности интенсивной терапии включают: смещение акцента инфузионной терапии в сторону переливания нативных белковых препаратов, скорейшую коррекцию анемии, целенаправленную коррекцию гемореологических нарушений и профилактику ДВС-синдрома, использование препаратов, снижающих портальное давление (терлипрессина или сандостатина), профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия.

В большинстве случаев при проведении эндоскопии продолжающегося кровотечения не наблюдается. Внимание должно быть уделено стигмам недавнего кровотечения и факторам риска кровотечения из всех потенциальных источников кровотечения. Поставленные задачи: исключить возможные источники кровотечения другой этиологии; установить локализацию источника кровотечения или стигм недавнего кровотечения (пищевод, кардия, дно желудка, эктопические вариксы); оценить факторы риска кровотечения из всех потенциальных источников кровотечения (степень варикозного расширения вен, «красные маркеры» стенки).

При наличии кровотечения из кардиальных вариксов лечение проводится по принципам ведения пациентов с пищеводным кровотечением портального генеза.

Фармакологическое снижение портального давления имеет вспомогательное значение до проведения первого эндоскопического сеанса и при кровотечениях, резистентных к эндоскопическому лечению. Целесообразно использовать фармтерапию на этапе стабилизации гемодинамики, при котором неизбежны подъемы портального давления вследствие массивной инфузионной терапии.

В последнее десятилетие пересмотрено отношение к фармакологическому воздействию на кислотно-пептический фактор. Повышение рН в желудке направлено на профилактику кровотечений из постлигатурных и постсклеротических язв, но не на профилактику портального кровотечения.

Остановившееся кровотечение из разрыва вен  
пищевода и кардии

Метод выбора у больных всех функциональных групп — эндоскопическое лигирование. При отсутствии условий для лигирования выполняется эндоскопическая склеротерапия. Установка зонда-обтуратора оправдана лишь при невозможности эндоскопически остановить кровотечение, возникшее при проведении скле-

ротерапии. Выполнение портосистемного шунтирования в раннем постгеморрагическом периоде не оправдано.

Чрескожная чреспеченочная эмболизация вен желудка может быть осуществлена в специализированном центре. Основные условия: внутripеченочный блок, отсутствие асцитического синдрома. Целесообразность вмешательства нуждается в уточнении, может быть рекомендована при значительном преобладании «красных маркеров» стенки в кардии.

Продолжающееся кровотечение из разрыва вен  
пищевода и кардии

Метод выбора — эндоскопическое лигирование. Диагностический этап переходит в лечебный. При отсутствии условий для лигирования выполняется эндоскопическая склеротерапия. Альтернативный подход — установка зонда-обтуратора на 6—24 ч. Затем выполняется отсроченное эндоскопическое лечение.

Выполнение портосистемного шунтирования на высоте кровотечения не оправдано. Преимущества имеет эндовазкулярная методика в варианте трансюгулярного внутripеченочного портосистемного шунтирования (TIPS). Целесообразность чрескожной чреспеченочной эмболизации вен желудка нуждается в уточнении.

Остановившееся кровотечение из разрыва вен дна желудка

Наличие стигм кровотечения на венах дна желудка встречается редко, преимущественно у больных с внепеченочной формой портальной гипертензии. Допустимо введение полимеризующихся цианокрилатных композиций или паравазальная инфильтрация зоны, несущей стигмы, 0,5 % раствором этоксисклерола, другими неагрессивными растворами. У больных функциональных групп Child A и B в качестве альтернативного метода первой линии может быть выполнено портосистемное шунтирование. Портосистемное шунтирование может быть выполнено хирургически или эндовазкулярно в варианте TIPS. Целесообразность использования чрескожной чреспеченочной эмболизации вен желудка нуждается в уточнении.

Продолжающееся кровотечение из разрыва вен дна желудка

При продолжающемся кровотечении из вен дна желудка у больных функциональных групп Child A и B предпочтительно оперативное лечение — операция Таннера — Пациоры. Допустимо введение цианокрилатных композиций или паравазальное введение

«неагрессивных» веществ для достижения временного гемостаза и уменьшения степени кровопотери до выполнения операции. У больных Child C проводится консервативная терапия, осуществляется введение цианокрилатных композиций или паравазальное введение «неагрессивных» веществ. Использование зонда Блекмора нецелесообразно. Операция может быть осуществлена в исключительных случаях при количестве баллов по Child-Pugh до 10—12, при профузном характере кровотечения и невозможности достичь гемостаза эндоскопически.

#### Рецидив кровотечения

При возникновении рецидива кровотечения в раннем послеоперационном периоде основные мероприятия и их последовательность соответствуют тактике на высоте кровотечения. Показания к портосистемному шунтированию возникают при неэффективности консервативной терапии, двух сеансов эндоскопического лечения и зонда обтуратора Блекмора в течение первых суток. Показания к применению TIPS после эндоскопической склеротерапии возникают при невозможности стабилизации параметров кровообращения или при возникновении рецидива кровотечения в течение 24 ч после достижения гемодинамически стабильного состояния. В отличие от хирургического шунтирования процедура TIPS допустимо выполнять больным функциональной группы Child C. Преимущества малоинвазивного эндоваскулярного шунтирования перед хирургическим лечением на высоте кровотечения не доказаны. При выполнении портосистемного шунтирования тип анастомоза не имеет решающего значения и в большей степени определяется топографо-анатомическими особенностями. Предпочтительны анастомозы малого диаметра 8—10 мм, обеспечивающие частичную портальную декомпрессию.

Таким образом, при остром варикозном пищеводно-желудочном кровотечении очевидны преимущества эндоскопических методов как малоинвазивных и эффективных вмешательств, позволяющих в большинстве случаев добиться первичного гемостаза. Все вышеизложенное позволило большинству авторов признать эндоскопические методы в качестве терапии первой линии при кровотечениях портального генеза.

Несмотря на существенный прогресс малоинвазивных технологий, большую роль при острых варикозных кровотечениях продолжает играть хирургическое лечение в варианте парциального портосистемного шунтирования.

## *Профилактика варикозных кровотечений*

### Первичная профилактика

Первичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития первого кровотечения у больных, не имевших эпизодов кровотечения. Летальность при первом кровотечении из ВРВ пищевода и желудка достигает 50 % и выше. Поэтому большинство авторов сходятся во мнении, что пациентам с высоким риском кровотечения необходимо проводить первичную профилактику (Vlavianos, 2001). Однако проблема выделения данной группы больных и выбора наиболее надежного способа предотвращения первого кровотечения остается до конца не решенной.

Наиболее часто с целью первичной профилактики используют фармакотерапию: неселективные бета-блокаторы, нитраты и их комбинацию.

В большинстве зарубежных центров фармакотерапия бета-блокаторами продолжает оставаться методом «первой линии» в программе первичной профилактики варикозного кровотечения (Seewald [et al.], 2001). Результаты фармакотерапии зависят от степени снижения портосистемного градиента. Новое поколение неселективных бета-блокаторов с  $\alpha_1$ -адренергической активностью (карведилол) позволяет осуществить более выраженный портогипотензивный эффект, но положительного гемодинамического ответа на терапию удается добиться приблизительно у трети больных.

Ведение пациентов, резистентных к терапии бета-блокаторами, является нерешенным вопросом. По данным С. Merkel [et al.] (2000), комбинированная терапия (бета-блокаторы и нитраты) сопровождалась меньшим кумулятивным риском возникновения первого кровотечения по сравнению с монотерапией бета-блокаторами. Другие авторы не считают, что дополнительное или альтернативное назначение нитратов позволяет улучшить результаты профилактики.

Среди прочих методов первичной профилактики в литературе рассматриваются эндоваскулярные, эндоскопические вмешательства и операции портоазигального разобщения.

Проблема использования инвазивных методов для первичной профилактики кровотечения заключается в отсутствии четких прогностических критериев. Для того чтобы рекомендовать метод,

необходимо доказать, что риск осложнений при его использовании меньше, чем риск ожидаемого кровотечения.

В последние декады все большее число авторов сообщают об использовании в профилактических программах эндоскопических методов. Еще в 1983 г. К. J. Raquet сообщил об увеличении продолжительности жизни больных функционального класса Child-Pugh B при профилактическом использовании эндоскопической склеротерапии. Впоследствии было подтверждено значение принадлежности к функциональному классу Child-Pugh B как важного критерия отбора для первичной эндоскопической профилактики.

Противники использования профилактической склеротерапии указывают на усугубление проявления портальной гастропатии, что создает дополнительную угрозу кровотечения (Avgerinos A. [et al.], 2000; D'Amico G. [et al.], 1995). Несмотря на невысокую частоту осложнений эндоскопического лечения, существует риск развития кровотечений из язв, индуцированных введением склерозанта. По мнению N. Aoki [et al.] (2000), более чем у четверти больных бета-блокаторы имеют несомненные преимущества перед склеротерапией. M. Goncalves [et al.] (2000) установили, что склеротерапия у детей с внутри- и внепеченочной портальной гипертензией уменьшает общий риск возникновения первого кровотечения, но не влияет на выживаемость и увеличивает риск кровотечения из варикозных вен желудка, а также степень портальной гастропатии.

Внедрение метода эндоскопического лигирования возобновило споры о выборе метода первичной профилактики. Эндоскопическое лигирование снижало риск кровотечения по сравнению с контрольной группой и больными, получавшими бета-блокаторы (Imperiale, Chalasani, 2001). По данным D. Bhasin и N. Malhi (2002), в четырех исследованиях, включавших 283 пациентов, благодаря внедрению процедуры эндоскопического лигирования риск кровотечения снизился с 15,7 до 7,6 %. При сопоставлении с больными, не получавшими бета-блокаторов, этот результат сопровождался значимым снижением как общей летальности, так и летальности, связанной с кровотечением. При сравнении с результатами лечения больных, получавших бета-блокаторы, летальность достоверно не отличалась: программа эндоскопического лигирования позволила увеличить период времени до развития первого кровотечения при высоком риске его развития, однако различия выживаемости не достигли статистической значимости (Aoki [et al.], 2000).

Операции портосистемного шунтирования в качестве метода профилактики не применяются.

В нашей клинике сеансы эндоскопического лигирования с целью первичной профилактики проводятся у пациентов с высоким клинико-эндоскопическим риском кровотечения: активный цирроз, IV степень варикозного расширения, выраженные красные маркеры.

#### Профилактика рецидива кровотечения

В течение первого года после первого кровотечения без проведения профилактических мероприятий у 70 % пациентов возникает рецидив (Vlavianos, Westaby, 2001). Столь высокий риск кровотечения определяет необходимость активной лечебной тактики, направленной на достижение эрадикации ВРВ.

Не менее сложной проблемой является профилактика рецидива варикозного кровотечения.

Меньшинство авторов отмечает преимущества фармакотерапии перед любыми инвазивными вмешательствами (Абдурахманов, 2001; Gournay [et al.], 2000). По данным С. Villanueva [et al.] (2001), эффективность комбинированной терапии бета-блокаторами и нитратами оказалась выше эндоскопического лигирования в предотвращении рецидивов кровотечения. Другие авторы не выявили различий результатов фармакотерапии и эндоскопического лечения (Sivri [et al.], 2000).

Большое число специалистов рекомендуют использовать эндоскопические вмешательства. Рецидив варикозного расширения вен после достижения эрадикации наступает у 21—43,5 %, а рецидив кровотечения — у 8—67 % больных. В многочисленных исследованиях были получены убедительные доказательства снижения частоты рецидивов варикозного кровотечения и увеличения продолжительности жизни при использовании эндоскопического лечения по сравнению с плацебо.

Не все авторы разделяют целесообразность обязательного включения эндоскопического лечения в профилактические протоколы.

Как и при экстренном эндоскопическом лечении, процедура лигирования имеет преимущества перед склеротерапией с точки зрения более раннего достижения облитерации вен, меньшего количества сеансов до достижения эрадикации. Сравнение результатов использования различных лигирующих устройств («mini-detachable snare ligation» и «multiple band ligation») не выявило достоверных преимуществ какого-либо из методов.

Основным недостатком изолированного использования эндоскопического лигирования является более частое развитие рецидива варикозного расширения вен, что не сопровождается увеличением летальности.

В качестве более радикального варианта эндоскопической склеротерапии была предложена методика открытой трансвенозной склеротерапии («open transvenous sclerotherapy» — англ.), которая включала деваскуляризацию кардиального отдела желудка, спленэктомии и катетеризацию левой желудочной вены для послеоперационной интравенозной склеротерапии (Kitano [et al.], 2000).

Другие авторы осуществляли попытки найти дифференцированный подход к выбору эндоскопического метода. Н. Imazu и [et al.] (2000) считают, что при гепатофугальном кровотоке по левой желудочной вене склеротерапия имеет преимущества перед лигированием, а при гепатопетальном — предпочтительно использование эндоскопического лигирования.

С целью объединить преимущества двух методов были предложены метахронные и синхронные методики комбинированного лечения. В первом случае после одного или нескольких сеансов лигирования выполняли сеансы склеротерапии. При синхронном комбинированном лечении лигирование и склеротерапия выполняются в течение одного сеанса (Hou [et al.], 2001).

Метахронное комбинирование лечение, включающее последовательное использование лигирования и склеротерапии, показало преимущества перед изолированными сеансами склеротерапии. Комбинированное эндоскопическое лечение позволило увеличить частоту достижения эффекта эрадикации с 21 до 43,5 %, а частота рецидива варикозного расширения вен в течение года оказалась ниже (14 %), чем при использовании только лигирования (26 %) (Cheng, 2001).

Другие авторы показали, что комбинированное лечение не уменьшило частоту рецидивов кровотечения и летальность по сравнению с изолированными сеансами лигирования, но сопровождалось большим числом осложнений (Argonz [et al.], 2000; Singh [et al.], 2002).

Вспомогательным методом, направленным на уменьшение развития варикозных вен после достижения их облитерации, является аргоновая абляция слизистой пищевода. Дополнительное использование аргона позволило добиться увеличения количества больных без рецидива варикозных вен в течение двух лет с 49,6 до 74,2 % (Nakamura [et al.], 2001).

Среди синхронных методов комбинированного лечения был предложен новый эндоскопический «сэндвич-метод» (sandwich-technique), использование которого позволило уменьшить относительное число рецидивов варикозного расширения вен (Hou [et al.], 2001).

В отдельных публикациях были установлены преимущества использования фибриновых композиций по сравнению со стандартной склеротерапией полидоканолом. Более высокая частота рецидивов варикозного расширения вен после использования полимеризующихся композиций ограничивала их достоинства.

Операции портосистемного шунтирования являются наиболее признанным методом профилактики рецидива кровотечения. По сводным данным, частота рецидивов кровотечения после успешной декомпрессии составляет 4—17 %, портосистемной энцефалопатии 4—75 %, а послеоперационная летальность колеблется в пределах 0—24 %. Сторонники активной вторичной профилактики используют эндоскопические методы только у тех больных, которым плановое оперативное лечение противопоказано.

Операции портосистемного шунтирования обладают бесспорными преимуществами с точки зрения предотвращения рецидива кровотечения, но не в отношении выживаемости пациентов. Хорошо доказанными недостатками портосистемного шунтирования являются снижение функции печени и усугубление портосистемной энцефалопатии — ведущих прогностических факторов при циррозе печени. Среди неблагоприятных последствий портальной декомпрессии: усиление гипердинамической циркуляции с увеличением нагрузки на миокард, развитие легочной гипертензии, учащение бактериемии, активация факторов свертывания крови, развитие ДВС-синдрома, развитие гепатоцеребральной дегенерации, повышение риска гломерулонефрита вследствие спленоренального шунтирования, развитие гемолитической анемии, повышение внутричерепного давления, нарушение кровообращения в печени вплоть до развития инфаркта печени, усугубление гормонального дисбаланса, повышение уровня эстрадиола, выраженная жировая дистрофия печени, развитие миелопатии и многие другие.

На частоту развития портосистемной энцефалопатии оказывают влияние особенности техники выполнения шунта, но условия для формирования наиболее функционального дистального спленоренального анастомоза существуют не у всех пациентов. Мета-анализ четырех рандомизированных исследований сравне-

ния результатов наиболее физиологичного дистального спленоренального шунтирования и эндоскопической склеротерапии (но не лигирования!) не выявил преимуществ портальной декомпрессии с точки зрения выживаемости больных.

Основная тенденция развития гепатохирургии связана с использованием принципов дозированной декомпрессии, которые были заложены благодаря трудам М. И. Лыткина и И. А. Ерюхина. Специалисты стремятся найти баланс между необходимостью портальной декомпрессии и важностью поддержания портальной печеночной перфузии.

В исследовании РНЦХ РАМН установлены преимущества портосистемного шунтирования в программе вторичной профилактики только у больных функционального класса Child-Pugh A (Любимый, Киценко, 2003). У больных группы Child-Pugh B лучшие результаты оказались при использовании хирургического прошивания вен.

Внедрение в клинику малоинвазивного варианта портосистемного шунтирования (процедура TIPS) возобновило интерес к сравнительному анализу результатов портальной декомпрессии. После процедуры TIPS реже возникали рецидивы кровотечения по сравнению с сочетанной медикаментозной терапией пропранололом и изосорбит-5-мононитратом (Escorsell [et al.], 2002), сеансами эндоскопического лигирования (Pomier-Layrargues [et al.], 2001), эндоскопической склеротерапией (Narahara [et al.], 2001), в том числе в комбинации с бета-блокаторами. В некоторых исследованиях не было выявлено уменьшения частоты рецидива кровотечения после портосистемного шунтирования по сравнению с эндоскопическим лечением (Nishida [et al.], 2001).

Мета-анализ 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов эндоскопического лечения и процедуры TIPS, объединивших 811 пациентов, показал, что частота рецидивов кровотечения оказалась достоверно выше при эндоскопическом лечении, чем после процедуры TIPS. Портосистемное шунтирование сопровождалось большей частотой развития энцефалопатии. Различий летальности в двух группах выявлено не было. Сравнение результатов процедуры TIPS только с эндоскопическим лигированием не внесло существенных изменений в заключение, были сделаны выводы о нецелесообразности использования портосистемного шунтирования в качестве метода «первой линии».

Один из существенных недостатков процедуры TIPS — высокая частота окклюзий шунта. При длительном наблюдении (1—4 года)

стеноз или окклюзию шунта наблюдали достоверно чаще после TIPS в сравнении с H-образным мезокавальным шунтом (64 % против 35 %) (Carussotti [et al.], 2000).

Сохранение (или улучшение) портальной перфузии печени — ведущего прогностического параметра при циррозе печени — является основным преимуществом операций портоазигального разобщения (Борисов [и др.], 2001). Основная проблема этой категории вмешательств связана с тем, что большая радикальность требует увеличения травматичности, а выбор менее травматичных вмешательств приводит к увеличению числа рецидивов и нивелированию преимуществ хирургического метода.

Большинство исследований сравнения результатов операций портоазигального разобщения и портосистемного шунтирования свидетельствует о большей эффективности последних в отношении как профилактики рецидивов кровотечения, так и выживаемости (Mercado [et al.], 2001). Частота рецидива после операций разобщения относительно высока, а выполнение повторных операций после травматичной деваскуляризации представляет большие сложности, что вынуждает формировать атипичные портосистемные шунты или отказаться от попыток выполнения портальной декомпрессии. Большинство авторитетных исследователей рассматривают операции портоазигального разобщения как методы резерва («as the last option» — англ.) при невозможности проведения портосистемного шунтирования, главным образом при тромбозе сосудов портальной системы.

Таким образом, анализ литературных данных не позволяет сделать однозначное заключение о наиболее эффективном методе профилактики рецидивов варикозного кровотечения с наилучшими отдаленными результатами.

Одним из наиболее важных аспектов проблемы вторичной профилактики является определение показаний к осуществлению портальной декомпрессии. Одни авторы считают факт варикозного кровотечения в анамнезе абсолютным показанием к операциям портосистемного шунтирования. Большинство хирургов, отстаивающих положение об обязательной портальной декомпрессии, не оперируют только декомпенсированных больных класса Child-Pugh C. Их оппоненты отмечают, что при подобной тактике более половины оперированных больных могли быть успешно пролечены с помощью современных эндоскопических технологий.

Для разрешения этого противоречия предлагается несколько подходов. Первый из них — использование этапного лечения.

Многие авторы стоят на позиции использования эндоскопического лечения как метода «первой линии», а показания к портосистемному шунтированию устанавливают при неэффективности малоинвазивных технологий (Борисов [и др.], 2001). В этой связи возникает вопрос о том, что называть неэффективностью эндоскопического лечения: рецидив варикозного расширения вен, один рецидив кровотечения или множественные рецидивы кровотечения.

Другие авторы сочетают методы не последовательно, а применяют комбинированное лечение. Например, адьювантное использование надолола и сукрата позволило улучшить результаты эндоскопического лигирования (Lo [et al.], 2000). Сочетание перкутанной транспеченочной облитерации вен желудка и эндоскопической склеротерапии сопровождалось снижением частоты рецидива кровотечения по сравнению с изолированным использованием каждого из методов. Комбинация эндоскопического лечения и фармакотерапии, при меньшем числе выраженной энцефалопатии и сопоставимой летальности, не снижала числа рецидивов по сравнению с результатами процедуры TIPS.

В заключение следует подчеркнуть, что большинство проспективных рандомизированных исследований анализирует результаты на основе противопоставления одного метода другому. В настоящее время есть все основания полагать, что эндоскопическое лечение, имеющее в резерве операции портосистемного шунтирования, обладает преимуществами по сравнению с лечением, основанным только на портальной декомпрессии. Решению проблемы уменьшения летальности больных может также способствовать совершенствование избирательной тактики, основанной на информативных прогностических критериях.

### *Внепеченочная портальная гипертензия*

Синдром внепеченочной портальной гипертензии является одной из редких причин варикозных кровотечений у взрослых. В целом эндоскопическая картина при внепеченочном блоке характеризуется меньшей выраженностью варикозных изменений вен в пищеводе и большей — в желудке. По данным ультразвуковой оценки, отмечены более развитые гастроэзофагеальные портосистемные коллатерали. Портальная гипертензивная гастропатия встречается реже, чем при циррозе печени (27 % против 74 %). Хороший функциональный резерв печени и более редкое возникновение портальной гипертензивной гастропатии являются существенными благоприятными факторами. Непосредственные

результаты эндоскопического лечения в группе с внепеченочной портальной гипертензией сопоставимы с таковыми при циррозе печени. Средняя продолжительность достижения эрадикации и количество сеансов оказывается несколько больше, чем при использовании эндоскопического лечения у больных циррозом печени.

При внепеченочной портальной гипертензии патологический процесс существенно не затрагивает функциональный резерв печени, и варикозное пищеводно-желудочное кровотечение является основным фактором, определяющим прогноз заболевания. Поэтому многие авторы считают оправданным проведение операций портосистемного шунтирования у всех больных внепеченочной портальной гипертензией, перенесших пищеводно-желудочное кровотечение (Ерамишанцев, 2001; Orloff [et al.], 2002). Показания к эндоскопическим вмешательствам рассматриваются при технической невозможности осуществить портальную декompрессию. Однако имеются мнения о большей эффективности эндоскопического лечения именно при внепеченочной портальной гипертензии. Результаты эндоскопического лечения больных с внепеченочной портальной гипертензией превосходят показатели в группе пациентов с циррозом печени: частота достижения эндоскопической эрадикации оказалась выше (92 % против 75 %), а рецидивы кровотечения возникали реже (11,5 % против 31 %) при средней длительности наблюдения 28 и 25 мес. соответственно. Обобщив 15-летний опыт эндоскопической склеротерапии больных с внепеченочной портальной гипертензией, сделали вывод, что эндоскопические вмешательства являются методами выбора для большинства пациентов. В течение 1,1—14,6 лет наблюдения рецидивы кровотечения развились у 20 % больных.

При внепеченочной портальной гипертензии следует придерживаться тех же принципов этапного и комплексного лечения больных. При этом «первая линия» профилактической программы должна быть представлена эндоскопическими вмешательствами, а при их неэффективности следует ставить показания к использованию методов «второй линии».

При выборе вмешательств «второй линии» у больных циррозом печени и внепеченочной портальной гипертензией предпочтение следует отдавать операциям портосистемного шунтирования. Главное показание к выполнению операций «второй линии» — резистентность к эндоскопическому лечению. Резистентность к эндоскопическому лечению определяется выраженным несоответствием эндогенного портосистемного шунтиро-

вания степени повышения сосудистого сопротивления и гипердинамической циркуляции. Поэтому патогенетически оправданным у данной категории больных является осуществление портальной декомпрессии. Мы полностью разделяем мнение большинства авторитетных исследователей о том, что операции портоазигального разобщения являются методом резерва («as the last option» — англ.) при невозможности провести портосистемное шунтирование, главным образом при тромбозе сосудов портальной системы.

\* \* \*

Полиэтиологичность диффузных заболеваний печени и многообразии патогенетических механизмов прогрессирования основного патологического процесса привели к появлению концепции полисиндромности. Именно полисиндромность и патогенетическая неоднородность портальной гипертензии объясняет плохие результаты одностороннего подхода к лечению этой категории больных методом одной «радикальной» операции.

В настоящее время накоплено множество фактов, свидетельствующих, что в возникновении кровотечения из ВРВ пищевода и желудка играет роль взаимодействие ряда параметров локального, регионарного и системного уровней. Однако если последние два являются скорее предрасполагающими факторами, обеспечивающими необходимые условия для возникновения геморрагии, то локальным факторам по праву принадлежит роль основного пускового механизма. Эндоскопические вмешательства на ВРВ пищевода и желудка, воздействуя изолированно на местные условия, минимально затрагивают регионарную и системную гемодинамику. Изменение параметров локального уровня — основной точки приложения эндоскопических вмешательств — является выигрышным как из соображений патогенетической целесообразности, так и минимальной агрессивности.

На современном уровне развития медицинских знаний эндоскопия является основным диагностическим подходом при пищеводно-желудочных и дуоденальных кровотечениях любого генеза. И если до недавнего времени пациенты с портальной гипертензией рассматривались обособленно, с тенденцией к ограничению показаний к эзофагоскопии, то на сегодняшний день нет никаких оснований сдерживать мощную волну внедрения эндоскопии и передовых технологий в такую проблемную клиническую область, как лечение кровотечений портального генеза. С помощью эндоскопических методов решается широкий спектр диагностических задач: установление

ние факта кровотечения, источника геморрагии, а также прогнозирование ожидаемого риска рецидива кровотечения. Именно высокая прогностическая значимость эндоскопических показателей является основным аргументом в пользу более широкого использования эзофагогастроскопии у этой категории больных.

Современная лечебная эндоскопия представлена эндоскопической склеротерапией, лигированием и введением полимеризующихся тканевых композиций. По своей патофизиологической сущности эндоскопические методы представляют собой управляемую альтерацию ВРВ и стенки пищевода. Большинство эффектов как интравазальной, так и паравазальной склеротерапии сводятся к инициации асептического воспаления и последующих склеротических процессов, приводящих к феномену эрадикации вен и укреплению стромального перивазального каркаса. Эндоскопическое лигирование является более «мягким» вмешательством, позволяющим осуществлять прогнозируемое повреждение ВРВ и стенки пищевода. Искусство эндоскописта, осуществляющего эндоскопическое лечение ВРВ пищевода, состоит в планировании объема вмешательства, соответствующего оптимальной агрессивности. При недостаточной агрессивности лечебной программы не удастся в кратчайшие сроки добиться эрадикации ВРВ пищевода, что приводит к высокой частоте рецидивов кровотечений портального генеза. При агрессивном подходе увеличивается риск возникновения осложнений, и прежде всего кровотечений аррозивного характера, вследствие развития постинъекционных язв пищевода. С точки зрения стратегии лечения ВРВ пищевода при очевидной потребности в увеличении «мощности» лечебного комплекса, целесообразно не наращивать агрессивность эндоскопического метода свыше оптимальной, а использовать дополнительные методы коррекции гемодинамики на других уровнях, и прежде всего на регионарном (эмболизация вен желудка), или применять качественно иной подход (портосистемное шунтирование).

Эндоскопические вмешательства по праву являются методами первой линии как при острых пищеводно-желудочных кровотечениях, так и при осуществлении профилактики развития рецидивов кровотечений. В отношении первичной профилактики вопрос о лечебной тактике окончательно не решен, что связано с проблемами прогнозирования первого кровотечения (табл. 5.6).

Существует категория больных, у которых эндоскопические методы неэффективны. В этом случае предпочтительна парциальная декомпрессия методом формирования портосистемного шунта малого

диаметра. Однако большинство больных, резистентных к эндоскопическому лечению, относятся к функциональной группе *Child C*, когда хирургическое лечение противопоказано. В этом противоречии и состоит одна из основных проблем лечения больных, перенесших варикозное пищеводно-желудочное кровотечение. Таким образом, пути оптимизации лечения кровотечений из ВРВ представляются связанными не только с совершенствованием техники эндоскопических и оперативных вмешательств, но и с улучшением тактических подходов к терапии пациентов различных функциональных групп. Реализация этих задач должна базироваться на достоверном прогнозе и планировании адекватной лечебной программы.

Таблица 5.6

**Рекомендации Ассоциации хирургов-гастроэнтерологов ASGE (2005) и Всемирной гастроэнтерологической ассоциации WGO (2007) по ведению пациентов с циррозом печени в зависимости от оцениваемого риска варикозного кровотечения**

Без предшествующих эпизодов кровотечения		
Установленный диагноз цирроза, особенно пациенты с количеством тромбоцитов менее 140, или класс В или С по классификации Child-Pugh	Показана скрининговая эндоскопия	<i>Вариксы более 5 мм в диаметре, эндоскопические маркеры:</i> лечение с помощью неселективных бета-блокаторов, выполнение эндоскопического лигирования в случае неэффективности или противопоказаниях к терапии бета-блокаторами. <i>Диаметр вариксов менее 5 мм:</i> диагностическая эндоскопия каждые 2 года. <i>Нет вариксов:</i> диагностическая эндоскопия каждые 3 года
<i>Текущее кровотечение или предшествующий эпизод кровотечения из ВРВ пищевода</i>		
Выполняется эндоскопическое лигирование	Повторять процедуру каждые 2—4 нед. до эрадикации вариксов. Возможно выполнение эндоскопической склеротерапии в случае неуспешности лигирования, решение вопроса о назначении бета-блокаторов	Последующая эрадикация: диагностическая эндоскопия каждые 6—12 мес., повторное эндоскопическое лигирование или склеротерапия в случае рецидива варисов

Без предшествующих эпизодов кровотечения
Текущее кровотечение из ВРВ желудка
Должны быть предприняты попытки эндоскопического лечения, в первую очередь с использованием цианакрилатных композиций, склеротерапии и, наконец, эндоскопическое лигирование
Первичная или вторичная профилактика ВРВ желудка
Вопрос об использовании эндоскопических методик остается открытым

#### **5.4. Отдаленные результаты применения эндоскопических методов гемостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза** (совместно с Е. Ю. Калининым)

Изучение отдаленных результатов эндоскопических вмешательств крайне важно. Многие специалисты упрекают сторонников малоинвазивной хирургии в том, что локальное эндоскопическое воздействие на источник кровотечения не уменьшает портального давления у пациентов и скорее, напротив, увеличивает портопеченочный градиент. Не прекращается поток утверждений, что эндоскопические методы — это лишь временная мера, паллиативное лечение, не оказывающее влияние на продолжительность и качество жизни, и пациентам необходимо предлагать более радикальное лечение, например портокавальное шунтирование. Далее мы попробуем развеять это распространенное заблуждение, представив результаты собственных исследований.

На первом этапе нами была изучена выживаемость и средняя продолжительность жизни пациентов исследуемых групп. Эти показатели сравнивались между следующими группами:

1 — больные с острым пищеводно-желудочным кровотечением, лечение которых проводилось с применением эндоскопических методов;

2 — пациенты, у которых гемостаз был достигнут консервативными способами;

3 — пациенты, которым эндоскопические методы применены для профилактики рецидива кровотечения;

4 — больные циррозом печени с кровотечением в анамнезе, получавшие консервативную профилактическую терапию

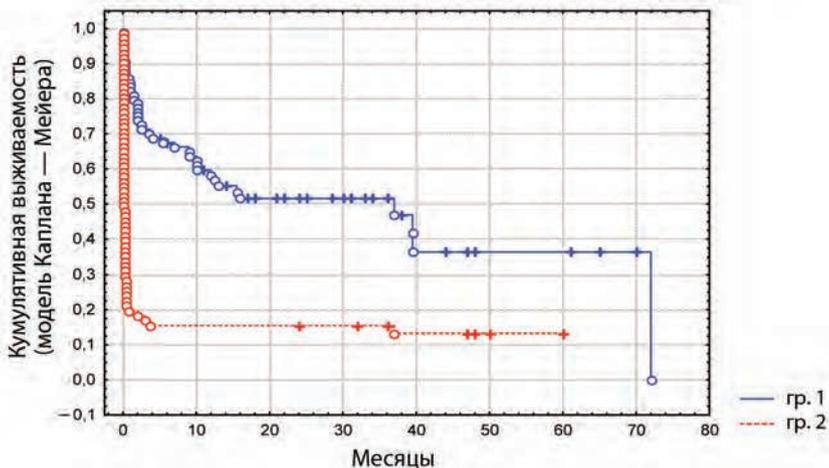


Рис. 5.19. Выживаемость больных циррозом печени после варикозного кровотечения при эндоскопическом лечении (группа 1 — синяя) и при консервативном лечении (группа 2 — красная)

(H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, ингибиторы протонной помпы, бета-блокаторы, нитраты).

Установлено, что уровень выживаемости пациентов с острым пищеводно-желудочным кровотечением портального генеза, лечение которых проводилось с применением малоинвазивных эндоскопических методик, значительно выше во всех периодах наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими в качестве лечения консервативную терапию в сочетании с установкой зонда Блекмора ( $p < 0,05$ ). Так, в группе 1 общий уровень выживаемости за весь период исследования составил 51,8 %, тогда как в группе 2 — 5,6 % (рис. 5.19).

Данные о средней продолжительности жизни пациентов исследуемых групп также свидетельствуют о выраженном преимуществе эндоскопических методов достижения гемостаза перед применением в качестве основного метода лечения консервативной терапии в сочетании с установкой зонда Блекмора. Так, средняя продолжительность жизни пациентов группы 1 (эндоскопический гемостаз) более чем в два раза превышает этот показатель в группе 2 ( $15,7 \pm 1,2$  мес. и  $6,2 \pm 0,7$  мес. соответственно) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей выживаемости в группах 3 и 4 также отмечено значительное положительное влияние эндоско-

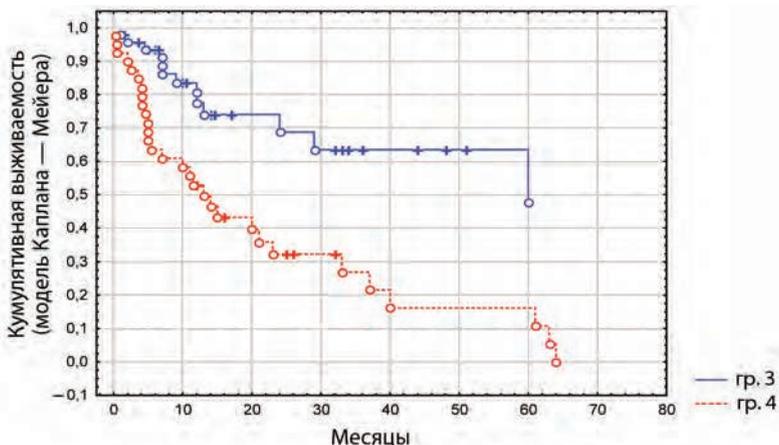


Рис 5.20. Выживаемость пациентов при использовании профилактического эндоскопического лечения (группа 3 — синий) и при консервативном лечении (группа 4 — красный)

пических методов для профилактики кровотечений портального генеза. Так, выживаемость пациентов в группе 3 оказалась выше аналогичных показателей в группе 4 во всех периодах наблюдения ( $p < 0,05$ ). При этом разница показателей выживаемости в этих группах увеличивалась в каждом последующем периоде (в 1-м — 100 и 92,5 %, в 7-м — 66,7 и 25,0 % соответственно). Средняя продолжительность жизни пациентов в группе 3 достоверно выше аналогичного показателя в группе 4 —  $28,3 \pm 2,3$  мес. и  $11,3 \pm 0,9$  мес. соответственно. Полученные данные отражены в виде диаграмм на рис. 5.20.

В дальнейшем нами было выполнено исследование влияния исходного функционального статуса на выживаемость и среднюю продолжительность жизни пациентов.

Установлено, что уровень выживаемости пациентов прямо зависел от их принадлежности к функциональному классу по Child-Pugh (рис. 5.21).

Так, к моменту окончания исследования уровень выживаемости пациентов функционального класса Child-Pugh A составил 70,0 %, Child-Pugh B — 44,7 %, Child-Pugh C — 14,5 % ( $p < 0,05$ ). Эта тенденция отчетливо прослеживалась во всех периодах наблюдения. Средняя продолжительность жизни пациентов также прямо зависела от функционального класса по Child-Pugh и составила в классе Child-Pugh A —  $34,5 \pm 2,2$  мес., Child-Pugh B —  $7,8 \pm 1,1$  мес.,

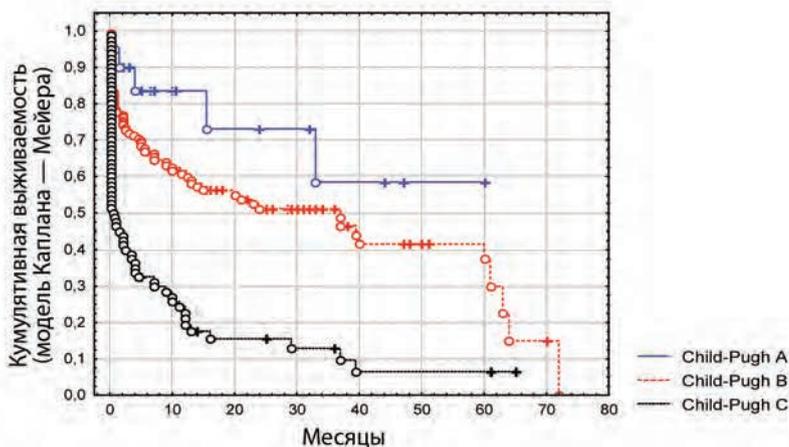


Рис. 5.21. Выживаемость пациентов циррозом печени в зависимости от функционального класса по Child-Pugh ( $p < 0,05$ )

Child-Pugh C —  $3,7 \pm 0,6$  мес. Таким образом, по нашим данным, функциональный статус на момент начала лечения играет важную роль в прогнозе выживаемости и средней продолжительности жизни пациентов с ЦП после различных видов вмешательств — лечение больных с кровотечениями портального генеза тем эффективнее, чем более сохранена функциональная способность печени и чем ранее оно начато.

При анализе влияния отдельных видов лечения на выживаемость и среднюю продолжительность жизни пациентов нами изучались отдаленные результаты следующих методов:

1) в группах 1 и 3 — эндоскопическое лигирование и склеротерапия;

2) в группах 2 и 4 — консервативная терапия в сочетании с экспозицией зонда Блэкмора.

Полученные данные свидетельствуют, что применение в качестве стартового метода лечения острого кровотечения эндоскопического лигирования дает лучшие результаты выживаемости пациентов во всех периодах наблюдения свыше 1 мес. ( $p < 0,05$ ). В раннем постгеморрагическом периоде ЭС приводит к лучшей выживаемости больных. В этой группе пациентов разница в уровне выживаемости между ЭС и ЭЛ прогрессивно увеличивается, начиная со 2-го периода наблюдения, достигая максимума в 6-м и 7-м периодах. При сроке наблюдения до 6 мес. максимальная раз-

ница в показателях выживаемости составила 8,4 %, а при сроках свыше 6 мес. — 23,3 %.

Исследование выживаемости в группе 3, где эндоскопические методы применялись для профилактики рецидива кровотечения, показало, что ЭЛ имеет отчетливое преимущество только в сроки наблюдения свыше 12 мес. ( $p < 0,05$ ). В более ранние периоды наблюдения разница в уровне выживаемости пациентов статистически не достоверна, либо ЭЛ даже уступает ЭС ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, более значимое влияние ЭЛ на увеличение выживаемости пациентов при остром кровотечении проявляется как в ближайших, так и в отдаленных периодах наблюдения, а при профилактическом применении — только в отдаленных периодах. На протяжении всех периодов наблюдения эндоскопические методы дают значительно более высокую выживаемость, чем консервативная терапия в сочетании с экспозицией зонда Блэкмора ( $p < 0,05$ ). При этом ЭЛ дает лучшие результаты выживаемости по сравнению с ЭС, начиная с 3 мес. после проведения процедуры ( $p < 0,05$ ). На более ранних сроках разница влияния ЭС и ЭЛ статистически не достоверна.

В соответствии с задачами исследования нами были изучены особенности возникновения рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений, оценен риск их возникновения после применения различных способов гемостаза и влияние рецидива на показатели выживаемости и средней продолжительности жизни больных.

В группе 1 отмечено, что выживаемость и средняя продолжительность жизни пациентов с безрецидивным течением заболевания была выше начиная со второго периода наблюдения, причем разница постепенно возрастала в каждом последующем периоде (рис. 5.22). При сроке наблюдения 12 мес. она составила 13,0 %, 36 мес. — 23,3 %, свыше 60 мес. — 22,3 %. В срок наблюдения до 1 мес. разница показателей статистически не достоверна.

В группе 3 при сроке наблюдения до 3 мес. также не было получено статистически достоверной разницы выживаемости пациентов, имевших рецидив кровотечения, и тех, у которых отмечалось безрецидивное течение заболевания. В дальнейшем, начиная с 3-го периода наблюдения, отмечалось увеличение выживаемости пациентов, у которых не было рецидива кровотечения вплоть до 5-го периода наблюдения ( $p < 0,05$ ). При дальнейшем наблюдении эта разница в показателях выживаемости не менялась до конца исследования (рис. 5.23).

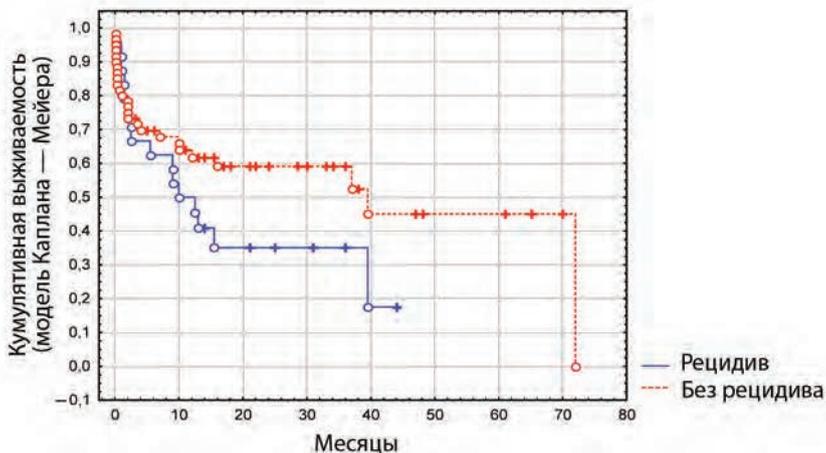


Рис. 5.22. Выживаемость больных циррозом печени и варикозным кровотечением (1-я группа), у которых после эндоскопического лечения развился (синяя) или не развился (красная) рецидив кровотечения

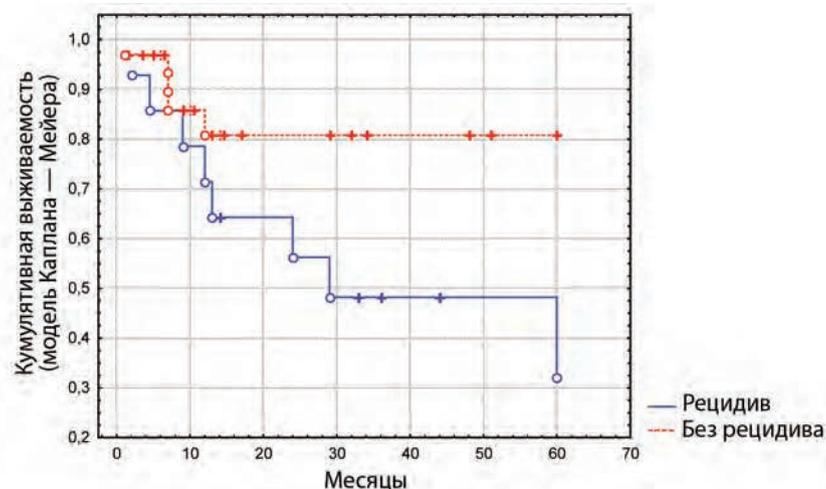


Рис. 5.23. Выживаемость больных циррозом печени и варикозным кровотечением в анамнезе (3-я группа), у которых после профилактического эндоскопического лечения развился (синяя) или не развился (красная) рецидив кровотечения

Таким образом, развитие рецидива варикозного кровотечения снижает выживаемость и среднюю продолжительность жизни больных ЦП, причем это влияние становится наиболее очевидным в отдаленные сроки наблюдения.

При анализе полученных данных обнаружено, что наименьший уровень развития рецидива кровотечения наблюдался у больных, у которых при выполнении эндоскопического пособия достигнута эрадикация варикозных вен, — 10,7 % ( $p < 0,05$ ). Среди этих пациентов отмечался стабильно невысокий уровень рецидивов — 1—2 рецидива в каждом периоде наблюдения, без четко очерченного максимума. Частота рецидивов кровотечения в отдаленных периодах наблюдения (до 6 мес.) выше, чем в ранних, — 6,7 и 4,0 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

В группе больных, которым при выполнении эндоскопического лечения не удалось достигнуть значимой редукции варикозных вен, обнаруживается значительно более высокий уровень развития рецидива кровотечения — 63,6 %. При этом максимум эпизодов повторного кровотечения приходится на 2—5-й периоды наблюдения (1—36 мес.).

В группе сравнения 2 уровень частоты рецидива кровотечения за весь период исследования составил 62,5 %. При этом подавляющее их количество пришлось на 1-й период наблюдения — 52,8 %. В этой группе развитие рецидива кровотечения, как правило, заканчивалось летальным исходом. В отдаленные сроки наблюдения — свыше 6 мес. — имел место один (1,4 %) рецидив.

В группе сравнения 4 в целом уровень частоты рецидива кровотечения составил 17,5 %. Среди больных, перенесших кровотечение, он составил 42,5 %. При этом все рецидивы отмечены при сроке наблюдения свыше 6 мес.

В исследовании было проведено изучение результатов однократного применения методик эндоскопического гемостаза. Эндоскопическая склеротерапия была применена в 31 наблюдении. Эрадикация достигнута в 9 (29,0 %) случаях. Сохранились варикозные вены у 22 (71,0 %) пациентов. Лигирование варикозных вен выполнено 88 пациентам. Из них у 67 (76,1 %) отмечена эрадикация вен. Отсутствие эрадикации зафиксировано у 21 (23,9 %) больных.

Таким образом, применение в качестве методики гемостаза эндоскопического лигирования позволяет более чем в два раза чаще достичь эрадикации варикозных вен, чем при применении склеротерапии ( $p < 0,05$ ).

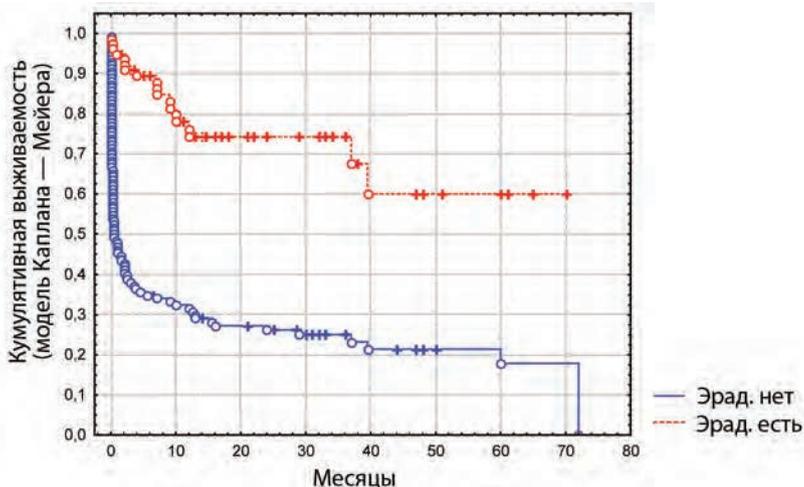


Рис. 5.24. Выживаемость больных циррозом печени и варикозным кровотечением (1-я и 3-я группы), у которых после эндоскопического лечения была достигнута (красная) или не достигнута (синяя) эрадикация вен пищевода

Нами была проанализирована возможность достижения эрадикации вен в различных группах пациентов. В случае применения ЭС при остром кровотечении удалось добиться эрадикации у 7 (33,3 %) пациентов, сохранились вены у 14 (66,7 %). При проведении ЭЛ эрадикация достигнута в 36 (72,0 %) наблюдениях, отсутствие эрадикации отмечено у 14 (28,0 %) больных. При проведении профилактики рецидива кровотечения применением ЭС эрадикация вен зафиксирована в двух (20,0 %) наблюдениях, ее отсутствие — в 8 (80,0 %). ЭЛ привело к эрадикации вен в 31 (81,6 %) случае, в 7 (18,4 %) вены сохранились (рис. 5.24).

Согласно полученным данным, применение эндоскопического лигирования вен позволяет в значительно большем количестве случаев достичь эрадикации как в случае острого кровотечения (72,0 и 33,3 %), так и при проведении профилактики рецидива кровотечения (81,6 и 20,0 %) ( $p < 0,05$ ).

С другой стороны, статистически достоверным является факт более частого достижения эрадикации вен при применении эндоскопического лигирования для профилактики рецидива кровотечения, чем при остром кровотечении (81,6 и 72,0 % соответственно) ( $p < 0,05$ ).

## Структура летальных исходов в исследуемых группах

Цирроз печени и его лечение относятся к наиболее сложным и малоизученным проблемам современной медицины. Наиболее частыми причинами гибели пациентов с циррозом печени являются кровотечение из ВРВ пищевода и желудка, печеночно-почечная недостаточность и цирроз-рак. В связи с этим нами была изучена структура летальности в зависимости от изучаемой группы и функционального класса больных.

В группе 1 основной причиной летальных исходов стала печеночно-почечная недостаточность — 65 %. Второй по значимости причиной летальности стало развитие рецидива кровотечения при ВРВ — 25 %. Декомпенсация сопутствующей патологии обусловила 7,5 % летальных исходов. В 2,5 % случаев причиной летальности стал цирроз-рак ( $p < 0,05$ ).

При изучении спектра причин летальных исходов в зависимости от периода наблюдения установлено, что при сроке наблюдения до 6 мес. значительно преобладает прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность — 71,4 %.

При наблюдении свыше 6 мес. среди причин летальности возрастает доля рецидива кровотечения — с 21,4 до 33,3 %. Вероятно, это связано с развитием рецидива варикозных вен пищевода и желудка.

В группе 2 ведущей причиной гибели пациентов стало развитие рецидива кровотечения — 68,8 %. Прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность более чем в два раза реже становилась причиной летальности в этой группе — 31,1 %.

Таким образом, применение эндоскопических методов гемостаза при острых пищеводно-желудочных кровотечениях приводит к уменьшению значимости рецидива кровотечения как причины летальности пациентов. Эта тенденция более выражена при сроке наблюдения до 6 мес. В дальнейшем частота летальных исходов, обусловленных рецидивом кровотечения, несколько возрастает, но все же остается существенно меньше доли летальных исходов, обусловленных печеночно-почечной недостаточностью.

При применении эндоскопических методов для профилактики рецидива кровотечения в группе 3 отмечена следующая структура летальности. Развитие рецидива кровотечения и прогрессирование печеночной недостаточности имели одинаковый вес в качестве причин гибели больных — 37,5 %. Отличительной особенностью структуры летальности этой группы пациентов стала достаточно высокая значимость декомпенсации сопутствующей патологии — 18,7 %. Цирроз-рак стал причиной летальных исходов 6,2 % пациентов.

При сроке наблюдения до 6 мес. отмечено значительно большее количество летальных исходов, обусловленных печеночно-почечной недостаточностью, — 60 %. Рецидив кровотечения в 40 % наблюдений был причиной гибели пациентов.

При наблюдении свыше 6 мес. отмечается относительное снижение значимости печеночной недостаточности — до 27,2 % и рецидива кровотечения — до 36,3 %. Большая доля летальных исходов в эти сроки наблюдения была обусловлена сопутствующей патологией — 27,2 %. Случаи развития цирроза-рака также имели место лишь при сроке наблюдения более 6 мес.

Сравнивая структуру летальности 3-й и 4-й групп пациентов, можно отметить, что в целом в группе сравнения портальное кровотечение стало причиной гибели большего количества пациентов — 43,3 % (37,5 % — в группе 3).

При наблюдении до 6 мес. удельный вес портального кровотечения в структуре летальности был еще выше — 50 % (40 % — в группе 3).

В последующих периодах наблюдения значимость портального кровотечения была несколько меньшей, но все-таки более значимой, чем в группе 3, — 37,5 и 36,36 % соответственно. Большую долю в структуре летальности занимает печеночная недостаточность — 56,2 %. Сопутствующая патология в этой группе стала причиной летальности лишь у 6,2 % больных.

Следует также отметить, что из 17 пациентов группы 4, у которых имело место портальное кровотечение, погибли 13 (76,5 %). Причиной летальных исходов у всех послужила либо необратимая постгеморрагическая анемия в раннем периоде после кровотечения, либо развитие рецидива кровотечения в отдаленных периодах.

Подводя итог, можно сказать, что применение эндоскопических методов как при острых кровотечениях портального генеза, так и с целью профилактики рецидива кровотечения изменяет структуру летальных исходов пациентов в сторону снижения удельного веса последнего в качестве причины гибели больных.

### ***Качество жизни и уровень портосистемной энцефалопатии пациентов исследуемых групп***

При изучении качества жизни пациентов 1-й и 2-й групп установлено, что индекс Карновского оказался достоверно ( $p < 0,05$ ) выше во всех периодах наблюдения у больных, лечение которых проводилось с применением эндоскопических методов гемостаза. Так, в группе 1 в первых трех периодах наблюдения уро-

вень качества жизни больных соответствовал типу «А» по шкале Карновского (от 90,4 до 80,2 %). В дальнейшем во всех периодах наблюдения уровень качества жизни пациентов соответствовал типу «В» (от 76,1 до 64,3 %), так и не снизившись до границы типа «С». Среди пациентов группы 1 значительное их количество сохраняло работоспособность, достаточно высокий уровень самообеспечения и физической активности. В отличие от группы 1 пациенты группы 2 по уровню качества жизни относятся к типу «В» лишь в течение первых двух периодов наблюдения (55,3 и 50,2 %). Во всех последующих периодах наблюдения уровень качества жизни пациентов этой группы относился к типу «С» (от 44,3 до 23,7 %). Пациенты этой группы предъявляли большое количество жалоб, связанных с основным заболеванием, очень часто нуждались в госпитализации, постоянном уходе.

В группе больных, которым выполнялась эндоскопическая профилактика рецидива кровотечения портального генеза, отмечен наиболее высокий уровень качества жизни из всех групп, подвергшихся исследованию. На протяжении шести периодов наблюдения уровень качества жизни пациентов этой группы соответствовал типу «А» (от 97,3 до 80,3 %) и лишь при сроке наблюдения свыше 60 мес. снизился до верхней границы типа «В» (78,1 %). Пациенты этой группы были практически полностью компенсированы по всем критериям оценки качества жизни. Все пациенты соответствующего возраста в этой группе сохраняли трудоспособность и полное самообеспечение. Индекс Карновского в группе 3 был достоверно выше, чем в группе 4 во всех периодах наблюдения ( $p < 0,05$ ). В группе 4 уровень качества жизни пациентов соответствовал типу «А» при сроке наблюдения до 6 мес. (от 93,5 до 83,7 %). При сроке наблюдения от 6 до 36 мес. он соответствовал типу «В» (от 74,3 до 58,3 %). В дальнейшем индекс качества жизни снизился до уровня, соответствующего типу «С» (43,6 и 37,4 % соответственно в 6-м и 7-м периодах наблюдения).

При анализе влияния эндоскопических методов на выраженность портосистемной энцефалопатии установлено, что показатели, ее характеризующие, имеют тенденцию к улучшению. Однако статистически достоверных различий в ходе исследования получено не было. Поэтому с уверенностью можно утверждать лишь то, что эндоскопические методы лечения не приводят к усугублению портосистемной энцефалопатии как при остром кровотечении, так и при профилактическом их применении.

Портальная гипертензия при циррозе печени приводит к развитию портокавальных коллатералей, клинически значимыми из которых являются варикозно-расширенные вены пищевода и желудка. Варикозные кровотечения являются угрожающими для жизни. Рецидивирующий характер кровотечений не только укорачивает продолжительность жизни больных, но и существенно ухудшает ее качество. Эндоскопические методы (лигирование и склеротерапия) являются эффективными методами остановки и предотвращения рецидивов варикозных кровотечений. Устраняя столь угрожающее событие, как варикозное кровотечение, удается добиться увеличения продолжительности и качества жизни больных циррозом печени. При этом локальное воздействие на пищеводные коллатерали существенно не нарушает функциональный резерв печени. Сохраняющаяся портальная гипертензия в отсутствие кровотечений будет выполнять скорее компенсаторную функцию, обеспечивая достаточную печеночную перфузию в условиях цирротических изменений паренхимы печени. Именно эндоскопическая программа создает предпосылки для реализации возможностей этиотропной терапии основного патологического процесса.

### Литература к главе 5

1. *Абдурахманов Д. Т.* Изосорбит 5-мононитрат (мономак) в профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 60—62.
2. *Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина.* — М. : М-Вести, 2002. — 416 с.
3. *Борисов А. Е., Андреев Г. Н., Земляной В. П.* [и др.]. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени // Политехника. — СПб., 2000. — 222 с.
4. *Борисов А. Е., Кузьмин-Крутецкий М. И., Кащенко В. А.* Кровотечения портального генеза. Вопросы диагностической и лечебной эндоскопии. — СПб. : НИИ Химии СПбГУООП, 2001. — 128 с.
5. *Ерамышанцев А. К.* Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 20—26.
6. *Ерамышанцев А. К.* Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / под ред. В. С. Савельева // 50 лекций по хирургии. — М. : Медиа Медика, 2003. — С. 261—267.
7. *Котив Б. Н.* Портокавальное шунтирование в лечении больных циррозом с синдромом портальной гипертензии / Б. Н. Котив, И. И. Дзид-

- зава, С. А. Алентьев // *Анализы хирург. гепатологии*. — 2008. — Т. 13, № 4. — С. 76—79.
8. *Лыткин М. И.* Отдаленные результаты лечения больных с портальной гипертензией, осложненной гастроэзофагеальными кровотечениями / М. И. Лыткин, И. А. Ерюхин, В. М. Диденко // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. — 1984. — Т. 133, № 12. — С. 11—15.
  9. *Мизандари М.* Комплексная лучевая диагностика диффузной патологии печени (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз) / М. Мизандари, А. Мтварадзе, О. Урушадзе [и др.] // *Мед. визуализация*. — 2002. — № 1. — С. 60—66.
  10. *Шерцингер А. Г.* Патогенез, диагностика, профилактика и лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / А. Г. Шерцингер. — М., 1986. — 41 с.
  11. *Экк Н. В.* К вопросу о перевязке воротной вены / Н. В. Экк // *Военно-медицинский журнал*. — 1877. — Т. 130, № 11. — С. 1—2.
  12. *Ратников В. А.* Примовист: необходимо и достаточно // *Мед. визуализация*. — 2008. — С. 235. — Спецвыпуск.
  13. *Aoki N., Kajiyama T., Beck J. R.* [et al.]. Decision analysis of prophylactic treatment for patients with high-risk esophageal varices // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 52. № 6. — P. 707—714.
  14. *Argonz J., Kravetz D., Suarez A.* [et al.]. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial // *Gastrointest Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — № 2. — P. 157—163.
  15. *Avgerinos A., Armonis A., Manolakopoulos S.* [et al.]. Endoscopic sclerotherapy plus propranolol versus propranolol alone in the primary prevention of bleeding in high risk cirrhotic patients with esophageal varices: a prospective multicenter randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — № 6. — P. 652—658.
  16. *Bellin M. F., Webb J., Van der Molen A.* [et al.]. Safety of MR liver specific contrast media // *Eur. Radiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1607—1614.
  17. *Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M.* [et al.]. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* — 2013; 58 : 593—608.
  18. *Bhasin D. K., Malhi N. J. S.* Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explor // *Endoscopy*. — 2002. — Vol. 34. — № 2. — P. 119—128.
  19. *Calne R. Y.* Immunological tolerance — the liver effect // *Immunol Rev.* — 2000. — Vol. 174. — P. 280—282.
  20. *Capussotti L., Vergara V., Polastri R.* [et al.]. Liver function and encephalopathy after partial vs direct side-to-side portacaval shunt: a prospective randomized clinical trial // *Surgery*. — 2000. — Vol. 27. № 6. — P. 614—621.

21. *Cheng Y. S., Pan S., Lien G. S.* [et al.]. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective, randomized long-term study // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — № 6. — P. 566—571.
22. *Dahlström N., Persson A., Albiin N.* [et al.]. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in healthy subjects // *Acta Radiol.* — 2007. — Vol. 48. — P. 362—368.
23. *Denecke T., Rühl R., Hildebrandt B.* [et al.]. Planning transarterial radio-embolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques // *Eur. Radiol.* — 2008. — Vol. 18. — P. 892—902.
24. *Escorsell A., Banares R., Garcia-Pagan J. C.* [et al.]. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — № 2. — P. 385—392.
25. *Fernandez M.* Molecular pathophysiology of portal hypertension // *Hepatology.* — 2014.
26. *Giovanoli O., Heim M., Terracciano L.* [et al.]. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients // *Am. J. Roentgenol.* — 2008. — Vol. 190. — P. 290—293.
27. *Goncalves M. E., Cardoso S. R., Maksoud J. G.* Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial // *J. Pediatr. Surg.* — 2000. — Vol. 35. — № 3. — P. 401—405.
28. *Gournrnay J., Masliah C., Martin T.* [et al.]. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31. — № 6. — P. 1239—1245.
29. *Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J.* [et al.]. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions // *Eur. Radiol.* — 2008. — Vol. 18. — P. 457—467.
30. *Harry R., Wendon J.* Management of variceal bleeding // *Current option in critical care.* — 2002. — Vol. 8. — P. 164—170.
31. *Heverhagen J. T., Burbelko M., Schenck zu Schweinsberg T.* [et al.]. Secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: value for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Rofo.* — 2007. — Vol. 179. — P. 790—795.
32. *Holzapfel K., Breitwieser C., Prinz C.* [et al.]. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using gadolinium-EOB-DTPA. Preliminary experience and clinical applications // *Radiologe.* — 2007. — Vol. 47. — P. 536—544.
33. *Hou M. C., Chen W. C., Lin H. C.* [et al.]. A new «sandwich» method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation

- tion alone in the treatment of esophageal variceal bleeding: a randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — № 6. — P. 572—578.
34. *Imazu H., Matsui T., Noguchi R.* [et al.]. Magnetic resonance angiography for monitoring prophylactic endoscopic treatment of high risk esophageal varices // *Endoscopy.* — 2000. — Vol. 32. — P. 766—772.
  35. *Imperiale T., Chalasani N.* A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 33. — P. 802—807.
  36. *Jung G., Breuer J., Poll L. W.* [et al.]. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA // *Acta Radiol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 15—23.
  37. *Iwakiri Y., Shah V., Rockey D. C.* Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis — Current status and future directions // *J. Hepatol.* — 2014; 61: 912—924.
  38. *Kitano S., Baatar D., Bandoh T.* [et al.]. Transvenous sclerotherapy for huge esophagogastric varices using open injection sclerotherapy // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 926—930.
  39. *Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S.* [et al.]. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 33. — № 5. — P. 1060—1064.
  40. *Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S.* [et al.]. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32. — № 3. — P. 461—465. — Comment. in: *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32. — № 3. — P. 660—662.
  41. *Marek T. A.* Gastrointestinal bleeding // *Endoscopy.* — 2001. — Vol. 33. — № 11. — P. 920—929.
  42. *Marin D., Brancatelli G., Federle M. P.* [et al.]. Focal nodular hyperplasia: typical and atypical MRI findings with emphasis on the use of contrast media // *Clin. Radiol.* — 2008. — Vol. 63. — P. 577—585.
  43. *Marrone G., Russo L., Rosado E.* [et al.]. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins // *J. Hepatol.* — 2013; 58: 98—103.
  44. *Mayan H., Kantor R., Rimon U.* [et al.]. Fatal liver infarction after transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure // *Liver.* — 2001. — Vol. 21. — № 5. — P. 361—364.
  45. *Mehta G., Gustot T., Mookerjee R. P.* [et al.]. Inflammation and portal hypertension. — The undiscovered country // *J. Hepatol.* — 2014; 61 : 155—163.
  46. *Mercado M. A., Orozco H., Ramirez-Cisneros F. J.* [et al.]. Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium // *J. Gastrointest. Surg.* — 2001. — Vol. 5. — № 5. — P. 499—502.

47. *Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D.* [et al.]. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 930—934.
48. *Merkel C., Marin R., Sacerdoti D.* Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — № 2. — P. 324—329.
49. *Morana G., Salviato E., Guarise A.* Contrast agents for hepatic MRI // *Cancer Imaging*. — 2007. — Vol. 7. — Spec. No. — P. 24—27.
50. *Nakamura S., Mitsunaga A., Murata Y.* [et al.]. Endoscopic induction of mucosal fibrosis by argon plasma coagulation (APC) for esophageal varices: a prospective randomized trial of ligation plus APC vs. Ligation alone // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33. — P. 210—215.
51. *Narahara Y., Kanazawa H., Kawamata H.* [et al.]. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage // *Hepatol Res.* — 2001. — Vol. 21. — № 3. — P. 189—198.
52. *Nishida H., Giostra E., Spahr L.* [et al.]. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 54. — № 1. — P. 24—30.
53. *Northup P. G., Intagliata N. M.* Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? // *Liver Int.* — 2011; 31: 4—6.
54. *Orloff M. J., Orloff M. S., Girard B.* [et al.]. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt // *J. Am. Coll. Surg.* — 2002. — Vol. 194. — № 6. — P. 717—72.
55. *Orozco H., Mercado M. A.* The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 Years' experience // *Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 135. — № 12. — P. 1389—1393.
56. *Ngo Y., Munteanu M., Messous D.* [et al.]. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52. — № 10. — P. 1887—1896.
57. *Peck-Radosavljevic M.* Hypersplenism *Eur. J. Gastroenterology & Hepatology*. — 2001. — Vol. 13. — P. 317—323.
58. *Pomier-Layrargues G., Villeneuve J. P., Deschenes M.* [et al.]. Trajugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial // *Gut*. — 2001. — Vol. 48. — № 3. — P. 390—396.
59. *Rana S. S., Das K., Mukhopadhyay S.* [et al.]. Mesangial proliferative glomerulonephritis triggered by spleno-renal shunt in a cirrhotic patient // *J. Assoc. Physicians India*. — 2002. — Vol. 50. — P. 266—267.

60. *Robinson K. A.* [et al.]. Ultrasound Quarterly. — 2009; 25 : 3—13.
61. *Rosado E., Rodriguez-Vilarrupla A., Gracia-Sancho J.* [et al.]. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats // *Hepatology*. — 2013. — 58 : 1424—1435.
62. *Rosemurgy A. S., Serafini F. M., Zweibel B. R.* [et al.]. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial // *J Gastrointest Surg*. — 2000. — Vol. 4. — № 6. — P. 589—597.
63. *Ryeom H. K., Kim S. H., Kim J. Y.* [et al.]. Quantitative evaluation of liver function with MRI using Gd-EOB-DTPA // *Korean J. — Radiol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 231—239.
64. *Saito K., Kotake F., Ito N.* [et al.]. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase // *Magn. Reson. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 4. — P. 1—9.
65. *Sarin S. K., Jain A. K., Jain M.* [et al.]. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices // *Am J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — № 11. — P. 2930—2931.
66. *Seewald S., Seitz U., Yang A. M.* [et al.]. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33. — № 2. — P. 126—139.
67. *Sekido H., Matsuo K., Takeda K.* [et al.]. Severe fatty change of the graft liver caused by a portosystemic shunt of mesenteric varices // *Transpl. Int.* — 2002. — Vol. 15. — № 5. — P. 259—262.
68. *Singh P., Pooran N., Indaram A.* [et al.]. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis // *Am J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — № 3. — P. 623—629.
69. *Sivri B., Oksuzoglu G., Bayraktar Y.* [et al.]. A prospective randomized trial from Turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding // *Hepatogastroenterology*. — 2000. — Vol. 47. — № 31. — P. 168—173.
70. *Starzl T. E.* The «privileged» liver and hepatic tolerogenicity // *Liver Transpl.* — 2001. — Vol. 7. — № 10. — P. 918—920.
71. *Thompson C. A.* Contrast agent approved for liver imaging // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2008. — Vol. 65. — P. 1490.
72. *Villa E., Camma C., Marietta M.* [et al.]. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis // *Gastroenterology*. — 2012; 143 : 1253—1260.
73. *Villanueva C., Minana J., Ortiz J.* [et al.]. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — № 9. — P. 647—655.

74. *Vlavianos P., Westaby D.* Management of acute variceal haemorrhage // European journal of gastroenterology & hepatology. — 2001. — Vol. 13. — P. 335—342.
75. *Wang M. Q., Dake M. D., Cui Z. P.* [et al.]. Portal-systemic myelopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: report of four cases // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2001. — Vol. 12. — № 7. — P. 879—881.
76. *Yang L., Kwon J., Popov Y.* [et al.]. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice // Gastroenterology. — 2014; 146 : 1339—1350.
77. *Zech C. J., Grazioli L., Breuer J.* [et al.]. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial // Invest. Radiol. — 2008. — V. 43. — P. 504—511.

### ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ПЕЧЕНОЧНОЙ КОМЫ

#### 6.1. Печеночная кома при вирусных гепатитах

Проблема острой недостаточности печени, или острой печеночной недостаточности (ОПН), и ее заключительной стадии — печеночной комы — является «стержневой», главенствующей при вирусных гепатитах. Частота ее развития определяет показатель летальности при этих заболеваниях. Общеизвестно, что в числе острых гепатитов наиболее часто печеночная кома со смертельными исходами развивается при вирусном гепатите В и вирусном гепатите D (HBV- и HDV-инфекции) и реже при вирусном гепатите С (HCV-инфекции). Гепатиты А, G и другой сравнительно новой этиологии (TTV, F и т. д.) при острых формах крайне редко сопровождаются развитием печеночной комы. Выделяется лишь острый вирусный гепатит E, который может приобретать тяжелое течение с развитием печеночной комы у беременных женщин. Однако летальность, а следовательно, и частота печеночной комы при острых гепатитах не превышает 2 %.

При хронических вирусных гепатитах В, С, D в виде моно- и микст-форм и главным образом при циррозе печени (цирротической стадии по последней терминологии хронических гепатитов 1994 г.) вследствие развития острой недостаточности печени с развитием печеночной комы летальность может достигать существенно более высоких показателей в сравнении с острыми формами заболевания.

С современных позиций совокупность лабораторных показателей приобретает особую ценность как для ранней диагностики ОПН, так и для оценки любых способов терапии.

В XIX и XX вв. патогенез, диагностика, прогноз ОПН рассматривались с позиций прекращения работы печени как биохимической лаборатории организма, и биохимические показатели являлись критериями оценки эффективности терапии. В настоящее время серологические, вирусологические (молекулярно-био-

логические) показатели, цитокиновый статус рассматриваются как первопричина изменений морфологических и биохимических показателей. Такие понятия, как вирусная репликация, вирусная нагрузка (ранее — величина инфицирующей дозы), апоптоз, генотипы вирусов гепатита, их сочетанность, позволяют с новых позиций представить патогенез и диагностику печеночной комы при вирусных гепатитах, предложить новые методы лечения, оценить эффективность различных схем терапии, в том числе специальных методов лечения. С учетом современных подходов к лабораторной диагностике угрожающих жизни форм вирусных гепатитов необходимо переосмыслить багаж ранее накопленных знаний, результатов научных достижений и привести их в соответствие, ибо новые данные не отрицают, а лишь освещают более ярко то, что ранее было либо мало известно, либо неясно.

Печеночная кома как проявление тотального гистоморфологического полома, вызванного вирусами, сопровождается комплексом обменных биохимических нарушений, которые по-прежнему учитываются в сочетании с клинико-вирусологическими данными для прогноза заболевания.

В настоящее время широко используются такие термины, как «печеночная кома», «фульминантная печеночная недостаточность с комой», «печеночная недостаточность с энцефалопатией», «острая недостаточность печени», а форма вирусного гепатита, при которой они развиваются, именуется как фульминантная, или злокачественная.

«Острая печеночная недостаточность печени» является наиболее приемлемым термином, понятием. Фульминантная (молниеносная) недостаточность, по представлениям Ш. Шерлок (1958—1999) и ее последователей, ограничена во времени — 8 нед. со дня начала заболевания. Однако начало заболевания, устанавливаемое анамнестически, далеко не всегда соответствует этому сроку. Клиницистам известны острые заболевания — острый гепатит, диагноз которого при динамическом наблюдении и обследовании заменяется на хронический гепатит, и даже цирроз печени. Это так называемый первично хронический гепатит, дебют которого остался нераспознанным. Ввиду этого и ОПН в таких ситуациях более правомочное понятие, чем фульминантная недостаточность и/или фульминантный гепатит.

Термин же «печеночная кома» более всеобъемлющий, однако неврологические симптомы в виде потери сознания и угасания рефлексов появляются ближе к терминальному состоянию.

Термины «острый некроз», «массивный некроз», «атрофия печени» не отражают клинико-биохимической сущности ОПН, ввиду этого мы не используем эту терминологию. Множественность вариантов острой недостаточности печени — печеночной комы позволяет прийти к заключению о целесообразности с клинико-этиологических и патогенетических позиций выделять раннюю (молниеносную) и позднюю ОПН, включая печеночную кому, которые могут развиваться при остром, подостром, хроническом гепатите и циррозе печени.

Термины «эндогенная печеночная кома» и «экзогенная печеночная кома» при циррозе печени также неудачны, ибо при этом всегда имеет место сочетанность этих состояний. При циррозе печени наиболее уместно выделять латентную, хроническую и острую печеночную энцефалопатию, синоним острой печеночной недостаточности печени — как неотложное состояние, спровоцированное множественными факторами.

Не может быть отождествлен с ОПН синдром холестаза, возникающий как осложнение послеоперационных, септических и других состояний.

Острая печеночная недостаточность возникает в результате тяжелого диффузного поражения печеночных клеток, вследствие чего образуются токсины, обуславливающие появление симптомов энцефалопатии. При этом отмечаются печеночный запах, сокращение печени в размерах, геморрагический синдром и нередко — прогрессирующая желтуха.

Особое внимание следует уделять поздней печеночной коме и острой печеночной энцефалопатии при хроническом гепатите. Основой наших представлений должно являться положение о неоднородности и многообразии вариантов печеночной комы, об особенностях ее клинико-патогенетических, морфологических, биохимических проявлений, требующих индивидуализации в диагностике, прогнозе, терапевтических подходах.

Кома может развиваться постепенно с наличием предшествующего ей кровотечения, патологии почек (гепаторенальный синдром), легких, гнойно-бактериальных проявлений и др. Наиболее сложно выявлять остро возникшую недостаточность печени у больных циррозом, выраженным асцитом и хронической энцефалопатией. Как правило, у таких пациентов возникает острая недостаточность печени на фоне кровотечений из варикозных вен пищевода, из язв желудка и/или тяжелых инфекционных осложнений и других более редких причин.

Печеночная кома является основной причиной смерти больных вирусными гепатитами, в том числе в цирротической стадии болезни.

Следует отметить, что при хроническом гепатите с ранней и поздней печеночной комой основной причиной смерти являлись аррозионные кровотечения из дефектов слизистой желудка и отек головного мозга. В значительной степени они могли быть связаны с массивной кортикостероидной терапией и неадекватной управляемой гемодиализацией. При хроническом вирусном гепатите в цирротической стадии заболевания выделяются как причина смерти примерно в половине случаев кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка и бактериальные осложнения. Аррозионные кровотечения наблюдались у  $\frac{1}{3}$  больных. Однако, по существу, кровотечения из варикозных вен также могут быть условно причислены к аррозионным. Ввиду этого изучение бактериального спектра желудочного содержимого, диагностика *Campylobacter pylori* является одной из важнейших задач, ибо это позволит совершенствовать лечение больных. Еще более важно определить роль кортикостероидов в терапии печеночной комы при хроническом гепатите.

Результаты проведенного анализа тактики ведения и лечения больных тяжелыми формами острых и хронических вирусных гепатитов, которые впоследствии умерли, показывают, что за редким исключением прижизненно были диагностированы все вышеуказанные угрожающие осложнения и начато соответствующее лечение.

Необходимо выделить ряд важных моментов, имеющих существенное значение в оказании адекватной помощи больным. Это различные и, к сожалению, неизбежные в интенсивной терапии травматические и вторичные инфекционные ятрогенные осложнения вследствие катетеризации центральных кровеносных сосудов, мочевыводящих путей и интубации трахеи.

При проведении полного комплекса патогенетической и этиотропной терапии чрезвычайно важно наличие достаточного количества современных противовирусных, антибактериальных и фунгицидных препаратов, препаратов крови для заместительной терапии (в первую очередь человеческого альбумина), средств для парентерального питания больных, находящихся в критических состояниях.

Течение ОПН — печеночной комы — подразделяется на ряд стадий. При этом одни авторы выделяют три стадии (прекома I, II и

кома), другие — четыре и даже пять. Мы выделяем четыре стадии ОПН (печеночной комы): прекому I (фаза предвестников), прекому II (фаза угрожающей комы), кому I с сохранением рефлексов (ступорозная стадия) и кому II (глубокая кома).

Клинические проявления печеночной комы отличаются от тяжелой формы болезни не только степенью выраженности интоксикации, но и появлением качественно новых симптомов. У больных с ОПН достоверно чаще, чем при тяжелой форме, отмечается многократная рвота. По нашим данным, этот симптом отмечен у 3 % больных с тяжелой формой гепатита, в прекоме I — у 44,8 %, а в прекоме II — у 71,4 %. Таким образом, частая повторная «неуправляемая» рвота — важный клинический симптом ОПН. По-видимому, рвота при ОПН может являться не столько проявлением диспепсического синдрома, сколько результатом гипоксии и развивающегося отека мозга. Весьма важным прогностическим признаком печеночной комы является «печеночный запах» на расстоянии, вдали от больного. Мы убедились в том, что печеночный запах, ощутимый у входа в палату, почти всегда является предвестником печеночной комы. У таких больных в моче выявляется метилмеркаптан. Это вещество образуется из метионина при подавлении нормального деметилирования поврежденной печенью и может выделяться с выдыхаемым воздухом. При циррозе печени с выраженным асцитом и портокавальным — портоколлатеральным кровообращением печеночный запах не имеет столь серьезного прогностического значения.

Вовлечение нервной системы в патологический процесс закономерно при вирусном гепатите. Общая слабость, головная боль, апатия, адинамия, депрессия или раздражительность отмечаются у больных как с тяжелой формой вирусного гепатита, так и с наличием ОПН. Вместе с тем детализация этих симптомов позволяет считать характерными для вирусного гепатита с ОПН резко выраженную психомоторную заторможенность и адинамию.

Наблюдаемые эмоциональная лабильность, неустойчивое настроение, эйфория (беспричинно возникающее повышенное радостное настроение) — симптомы, свойственные только ОПН; в прекоме I они отмечены нами у 45—50 % больных. Нарушение ритма сна, прерывистый неглубокий сон с наличием кошмарных, устрашающих сновидений отмечаются у  $\frac{2}{3}$  больных в I прекоматозной стадии. Особого выделения заслуживает такой симптом, как головокружение, он отмечен нами у 80 % больных в прекоме I.

В прекома тозной стадии ОПН определяются и такие характерные для нее симптомы, как ощущение «провала в пропасть», психомоторное беспокойство, однако они более свойственны прекоме II. Возникновение их может быть связано с нарушением нормальной деятельности мозга вследствие накопления церебротоксина при нарушении в печени синтеза веществ, необходимых для метаболизма нервных клеток.

У больных с ОПН наблюдаются разные стадии нарушения сознания (ступор, сон, кома), в прекоме II наблюдается неадекватное поведение больного (табл. 6.1). Патогномичным симптомом для ОПН является «хлопающий» тремор.

Таблица 6.1

### Стадии острой печеночной недостаточности (печеночной комы)

Стадия	Симптомы печеночной энцефалопатии	Геморрагический синдром	Синдром «таяния» печени
Прекома I	Головокружение, слабость, эйфория, печеночный запах	Геморрагии	Сокращение размеров печени
Прекома II	Нарушения сна, головокружения, провалы памяти, эйфория или депрессия, пальце-носовая проба, тремор, ЖКТ — упорная тошнота, повторная рвота, дезориентация, резкое психомоторное возбуждение, страх, гиперрефлексия, судороги, ЭЭГ — появление 2-фазных волн, изменения локализации $\alpha$ -ритма	Носовые кровотечения, в местах инъекций, протромбиновый индекс ниже 50 %	↓
Кома I (начальная)	Сомноленция, ступор, отсутствие сознания, ЭЭГ — появление медленных волн $\theta$ , $\delta$	Желудочно-кишечные кровотечения	Пустоты правого подреберья, печеночный запах
Кома II (глубокая)	Отсутствие рефлексов, ЭЭГ — медленные волны, нет $\alpha$	Факторы V и VII снижаются вплоть до нуля, резкое снижение антитрипсина	

Для ОПН характерен геморрагический синдром. Среди больных с тяжелой формой вирусного гепатита он наблюдается, по нашим данным, у 30,2 %, а при наличии ОПН в прекоме — у 74,1, в стадии комы — у 93—97 %.

### **Электроэнцефалографические исследования**

**При ОПН.** Первое сообщение об изменениях электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при заболеваниях печени сделали J. Foley [et al.] в 1950 г. В последующие годы вышло много работ, посвященных ЭЭГ-исследованиям при болезнях печени.

Изменения ЭЭГ по выраженности подразделяют на три—пять степеней. Так, Sh. Sherlock (1981) различает три степени изменений:

I — замедление основного ритма; II — появление медленных волн; III — появление высокоамплитудных медленных волн, которые становятся доминирующими. В. Parson-Smith [et al.] (1957) выделяют пять степеней изменения ЭЭГ.

Изменения, выявляемые на ЭЭГ, свидетельствуют об угнетении деятельности корковых нейронов, а также о вовлечении в патологический процесс подкорковых и стволовых структур головного мозга. Поражение мозговых стволов носит симметричный характер и вызвано, по-видимому, действием токсических факторов. Они усиливают восходящие влияния на кору средних структур головного мозга.

### **Подострый и хронический вирусный гепатит с развитием печеночной недостаточности**

Подострую дистрофию печени характеризуют как постепенно развивающийся процесс с неравномерным поражением долек и вследствие этого — наличием неоднородных морфологических изменений: чередования регенерации и повторных некрозов паренхимы с нарушением структуры долек и коллагенизацией стромы (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Некоторые авторы рассматривают подострый некроз печени как один из вариантов хронического активного гепатита.

Особенностью подострого некроза печени считают наличие в биоптатах «мостовидных» некрозов (*bridging necrosis*), описанных G. Klatskin в 1958 г., H. Popper в 1972 г., J. Boger, G. Klatskin в 1979 г. Такие некрозы — зоны некроза и коллапса, соединяющие соседние портальные тракты или портальные тракты и центральные вены, — резко нарушают структурно-функциональные взаи-

моотношения в печеночной дольке и являются предпосылкой для развития массивного некроза или цирроза печени. Ближайший или отдаленный прогноз при подостром некрозе печени в подавляющем большинстве случаев неблагоприятный, описаны лишь единичные случаи выздоровления.

Таким образом, с учетом срока болезни выделяют подострый гепатит, завершающийся чаще, чем острый, развитием массивного некроза или хронического гепатита с цирротической стадией болезни.

Подострый вирусный гепатит характеризуется непрерывно прогрессирующим или волнообразным течением болезни, сопровождающимся геморрагическим и нередко отечно-асцитическим синдромами, наличием выраженной гипербилирубинемии, значительной гипоальбуминемии. Ранее, в 1973 г., подострый вирусный гепатит нами морфологически был охарактеризован по данным гистологических исследований аутопсийного материала как диффузный альтеративный вариант (1) или с преобладанием холестаза (2) на фоне коллагенизации внутридольковой стромы.

В последующем благодаря прижизненной диагностике подострого гепатита было показано наличие при этой форме обширных «мостовидных» некрозов, диффузной дистрофии гепатоцитов, холестаза, выраженной коллагенизации внутридольковой стромы печени.

Остановливаясь на вопросе о сроках течения подострого гепатита, следует отметить трудности, возникающие при установлении длительности преджелтушного периода в связи с медленным постепенным нарастанием симптомов болезни, а также возможностью быстрого прогрессирования заболевания в желтушную форму. Прогрессирующее течение болезни при этом может являться следствием массивного и диффузного повреждения печени при длительном или возобновляющемся воздействии вирусных и других агентов, поломки регуляторных систем, врожденного или приобретенного дефекта метаболизма коллагена

Печеночная недостаточность при подостром гепатите имеет довольно пеструю клиническую картину. Исходя из симптоматики и данных гистологических исследований печени нами были выделены две основные группы больных. В первую (I вариант подострого гепатита) включены больные с пролонгированной печеночной недостаточностью. Особенностью этого варианта являлось неуклонно прогрессирующее течение болезни с постепенным медленным развитием печеночной недостаточности, завершившейся печеночной комой (подострая кома).

При подостром вирусном гепатите этого варианта, именуемого нами цитолитическим, уже с первых дней желтушного периода определяются симптомы печеночной недостаточности: тошнота, рвота, горечь во рту, слабость, адинамия, сонливость днем, сочетающаяся с бессонницей ночью, и др. У больных отмечается интенсивная желтуха при значительно увеличенной печени (на 3—5 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии), нередко — зуд кожи и геморрагические проявления в виде эпизодических кровотечений из носа, десен, кровоподтеков в местах инъекций. Постепенно симптомы энцефалопатии и интенсивность желтухи нарастают, печень сокращается, и у больных развивается печеночная кома. Можно отметить особый характер изменений печени у больных подострым гепатитом с развитием комы: при плотной консистенции органа пальпаторно определялись очаги размягчения. Провоцирующими факторами пролонгированной печеночной энцефалопатии в ряде случаев являлись обострения ранее существовавших очагов инфекции или присоединение различных гнойных осложнений, приобретающих нередко септический характер с формированием метастатических гнойных очагов, часто с развитием ренального синдрома (олигурия, гиперазотемия, патологический осадок в моче).

У большинства больных с подострой формой вирусного гепатита, преимущественно II (холестатического) варианта, как мы уже отмечали, наблюдалось обострение сопутствующих заболеваний или присоединение осложнений гнойно-септического характера.

В числе осложнений отмечались: долевая пневмония, флегмона кишечника, флегмона бедра, холецистит и гнойный холангит, герпетическая инфекция с последующим гнойничковым поражением кожи и развитием сепсиса — с высевами из крови золотистого стафилококка и кишечной палочки. У таких больных отмечались множественные гнойные очаги с поражением легких, кишечника, почек, желчевыводящих путей, поджелудочной железы с высевом золотистого стафилококка из крови — стафилококковый сепсис.

У пяти присоединился генерализованный септический кандидоз. Из наблюдавшихся нами осложнений приведем описание клиники флегмоны кишечника и кандидозного сепсиса, малоизвестных осложнений гепатита. Приведем пример.

Больная В., 60 лет, пенсионерка. Поступила в клинику в день появления желтухи. Страдает гипоацидным гастритом, гипертонической болезнью. В преджелтушном периоде, который длился около 35 дней,

отмечались: слабость, боли ноющего характера в правом подреберье, рвота, тошнота, горечь во рту. Болей в области суставов не наблюдалось. Температура тела не повышалась.

При поступлении в больницу состояние средней тяжести. Вялость, сонливость, отсутствие аппетита, тошнота. Желтушность яркая. Сердце расширено влево на 1 см, тоны приглушены. Со стороны легких без патологии. АД 21,3/10,7 кПа (160/80 мм рт. ст.). Печень пальпировалась на 2,5 см ниже реберной дуги. Билирубин крови 170 мкмоль/л; сулемовый титр 1,2 мл; активность АЛТ 22,6 ммоль/(ч · л); протромбиновый индекс 68,8 %; тимоловая проба 61 ед.; холестерин 6,175 ммоль/л; мочевины крови 5,5 ммоль/л (рис. 6.1). Назначена общепринятая терапия.

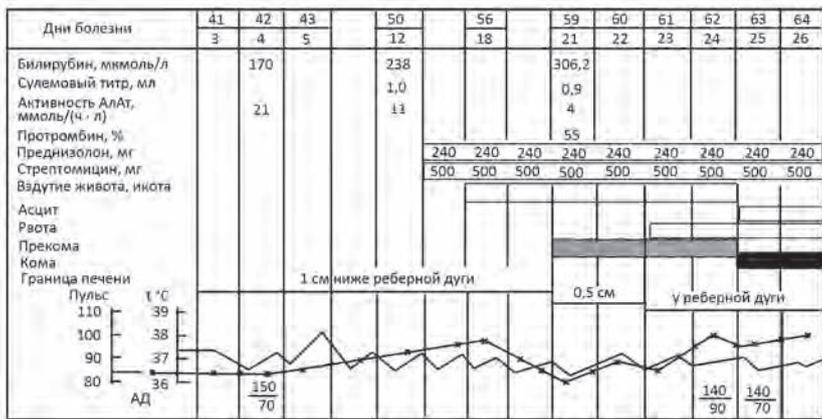


Рис. 6.1. Клинико-биохимические показатели больной В., 60 лет.  
 Диагноз: подострый вирусный гепатит В. Печеночная кома, флегмона тонкой кишки (масса печени 865 г)

С 49-го дня болезни состояние ухудшилось, больная стала вялой, адинамичной, сонливой; временами эйфорична, возбуждена, на вопросы отвечает односложно, жалуется на головную боль, тошноту. Отмечаются субфебрилитет, тахикардия (пульс 90—100 уд/мин), на местах инъекций — геморрагии. Живот увеличен в объеме, определяется небольшой асцит. Печень пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, пальпация живота болезненна. Билирубин крови увеличился до 238,0 мкмоль/л, затем до 306,0 мкмоль/л; сулемовый титр снизился до 0,8 мл; протромбиновый индекс — до 55 %. Больной назначены преднизолон (240 мг/сут) внутривенно, антибиотики.

Однако состояние больной ухудшается. Сонлива, постоянная зевота, на окружающих не реагирует, не ест, рвоты нет, пальпация живота по-

всюду слабо болезненна. Печень сокращена в размерах и пальпируется у реберной дуги, желтушность интенсивная, живот мягкий, небольшой асцит, олигурия. Мочевина крови 17,6 ммоль/л. Пульс 80—90 уд./мин. В последующие три дня периодически теряет сознание, периодами пробуждается, сознание возвращается, затем вновь бессознательное состояние, живот мягкий, безболезненный, печень пальпируется у реберной дуги. Температура субфебрильная, подъем температуры выше 38 °С отмечался однократно на 49-й день болезни. С 63-го дня болезни рвота пищей, икота, пальпация живота по-прежнему болезненна. Пульс 80—90 уд./мин. АД 18,7/9,3 кПа (140/70 мм рт. ст.). На 64-й день болезни — глубокая кома, арефлексия. Печень определяется только перкуторно с VI по IX ребро, живот мягкий, слегка вздут. На 65-й день болезни больная умерла.

Клинический диагноз: вирусный гепатит В, подострая форма. Печеночная кома. На аутопсии обнаружены распространенный некроз и аутолиз паренхимы печени, коллагенизация стромы и другие характерные для подострого гепатита признаки (масса печени 865 г). Флегмона тонкой кишки, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Геморрагический синдром в виде крупных кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки внутренних органов.

В приведенном наблюдении у больной отмечалось медленное развитие вирусного гепатита В с длительным преджелтушным периодом (около  $\frac{1}{2}$  мес.), симптомы интоксикации и желтуха были выражены резко с первых дней желтушного периода. Обращают на себя внимание задержка жидкости в организме, олигурия с умеренным повышением мочевины в крови. Наличие флегмоны кишечника распознано только на аутопсии. Печеночная недостаточность пролонгированного характера (длительностью 14 дней прекома I и II) проявлялась резким угнетением нервной системы, стадия возбуждения перед развитием комы отсутствовала. Отмечалось наличие геморрагического синдрома.

Таким образом, флегмона кишечника является нередким осложнением подострой формы вирусного гепатита. Диагностика этого осложнения затруднена из-за развития ее в периоде ОПН. Диагностическое значение имеет появление таких симптомов, как боли в животе, икота, жидкий стул, лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. По-видимому, своевременный и длительный прием плохо всасывающихся из кишечника антибиотиков (неомицин и др.), подавляя активность кишечной аутофлоры, смог бы уменьшить частоту развития флегмоны кишечника.

## ***Клинико-лабораторные данные у больных хроническим вирусным гепатитом с печеночной комой***

Причиной наиболее тяжелого течения вирусных гепатитов со смертельными исходами являются преимущественно хронические микст-гепатиты, в том числе в цирротической стадии, с наличием маркеров вирусной репликации, что позволяет рассматривать активность вирусов как превалирующую причину смертельного исхода.

Кофакторами прогрессирования HAV-инфекции с развитием фульминантных форм болезни являются одновременные репликативные HBV- и/или HCV-инфекции, манифестация и активизация которых происходят параллельно с суперинфекцией HAV.

Существенную роль в развитии прогрессирующих смертельных форм болезни как при острых, так и хронических гепатитах играет сочетанная микст-вирусная (A, B, C, D) инфекция, превалирование каждой из которых установить сложно даже при использовании молекулярно-биологических методов исследования, констатирующих виремию. В то же время можно утверждать, что наличие одновременной репликации двух гепатотропных вирусов и их кумулирующее воздействие ведут к неблагоприятному исходу болезни.

Приведем основные данные у наблюдаемых больных с гепатитом A и хроническим гепатитом B и C.

Больной Б., 17 лет, наркоман, находился в больнице 3 сут. Преджелтушный период 3 дня, с температурой 37,5 °С, диспепсическими симптомами, носовым кровотечением. Поступил на 2-й день желтушного периода в тяжелом состоянии и при явлениях печеночной комы умер на 3-й день пребывания в больнице. В прошлом гепатитом не болел, о заболевании печени не знал. С первых дней пребывания в клинике энцефалопатия, на 2-е сутки печеночная кома, желтуха яркая, печень плотная, пальпировалась вплоть до смертельного исхода заболевания.

Билирубин сыворотки крови — 333 мкмоль/л. Активность АЛТ — 21 ммоль/(ч·л). Протромбиновый индекс — 21 %.

Серологические маркеры: антиHAV IgM (++) , HBsAg 178 нг/мл, антиHBc IgM (++) , антиHBc IgG (+++), антиHCV (+), антиHCV str (+++), ns (++) , ДНК HBV (-), РНК HCV (-), РНК HDV (—).

На аутопсии печень 29 × 20 × 13 × 8 см, плотно эластической консистенции, поверхность правой доли мелкозернистая, левой — гладкая, на разрезе в правой доле — намечающиеся мелкие узелки.

Гистологически: рисунок долек стерт, степень разрастания соединительной ткани в разных участках разнится — от слабо выражен-

ной до образования широких прослоек, густо инфильтрированных лимфоцитами, плазмócитами и лейкоцитами, в центрах долек — массивные некрозы, на периферии немногочисленные сохранившиеся гепатоциты и подобие балок с явлениями холестаза, лимфолейкоцитарная инфильтрация внутри сохранившихся долек. Картина субмассивного некроза на фоне хронического активного гепатита с циррозом печени.

Наряду с изменениями печени выявлены кровоизлияния в слизистые различных органов, холецистическое желудочное кровотечение, периваскулярный и перипеллюлярный отек мозга, дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев почки.

В данном наблюдении субмассивный некроз печени, документированный выявлением специфических для вирусного гепатита А антител (IgM антиHAV), протекал на фоне хронического гепатита В и С. Об активности последних свидетельствовали результаты серологических исследований: высокий титр HBsAg, резко положительная реакция к коровскому HB-антигену (IgM антиHBc), наличие антител, общих и к дифференцированным белкам HCV.

Такой микст-гепатит и явился, вероятно, результатом крайне тяжелого течения ГА с массивным некрозом печени. Безусловно, существенное значение имела сопутствующая наркомания, которая была причиной множественного инфицирования вирусами гепатитов, а также тяжелой патологии почек.

Приведем еще одно наблюдение сочетанного течения острого гепатита А на фоне хронического гепатита С со смертельным исходом из-за развития печеночной комы.

Больная А., 31 год, кассир, поступила 14.12.1995 г.

Преджелтушный период с 8.12 по 14.12 по лихорадочно-диспепсическому типу (температура тела в течение двух первых дней болезни до 39—40 °С). Желтуха с 14.12. В прошлом гепатитом не болела. Имела насыщенный парентеральный анамнез в связи с саркоидозом легких. С момента поступления состояние средней тяжести, яркая желтуха, тахикардия, пень на 4 см ниже реберной дуги. На УЗИ — диффузные изменения печени по типу хронического гепатита. С 16.12 состояние ухудшается, развивается прекома, затем — печеночная кома, а 17.12 больная умерла.

Билирубин сыворотки крови — 443 мкмоль/л, АлТ — 42 ммоль/(ч · л).

Серологические маркеры: антиHAV IgM (++) , HBsAg (—), антиHBc IgM (—), антиHBc IgG (—), антиHCV (+), антиHCV str (+++), антиHCV ns (++) , ДНК HBV (—), РНК HCV (+), РНК HDV (—).

К л и н и ч е с к и й д и а г н о з: острый вирусный гепатит А и хронический гепатит С, репликативная фаза.

Гистологически в печени выявлен субмассивный лобулярный некроз гепатоцитов в большинстве долек с минимальной макрофагальной клеточной реакцией. Гепатоциты по периферии долек с явлениями крупнокапельной жировой дистрофии, интрацеллюлярный холестаз, ложные желчные ходы. Портальные тракты фиброзированы, имеются участки с развитием активных септ, нарушение архитектоники долек.

**Заключение:** хронический гепатит с массивными лобулярными некрозами с циррозом печени. Гиперплазия селезенки — 600 г.

Приведенное наблюдение демонстрирует острый гепатит А с массивным некрозом и вследствие этого — смертельным исходом на фоне активного хронического гепатита С в цирротической стадии с наличием активного воспаления, о чем свидетельствует формирование ложных желчных ходов и активных септ. Аналогичными были и другие наблюдения со смертельным исходом от гепатита-микст А, В и С.

Приведенные наблюдения за течением гепатита А и хроническим гепатитом В и С в цирротической стадии свидетельствуют о скрытом длительном течении хронического гепатита с манифестацией его при суперинфекции HAV. Клиническими данными, свидетельствующими о наличии хронического гепатита, могли быть наличие плотной консистенции печени, отсутствие симптома «пустоты правого подреберья», а также наличие спленомегалии у больных. Тем не менее при поступлении поставлен диагноз «острый гепатит», а данные серологического обследования больных получены после смерти ввиду кратковременного пребывания в стационаре с молниеносным течением болезни.

Острый гепатит А (суперинфекция) при наличии маркеров репликации HBV или HCV свидетельствует об активно текущем хроническом гепатите В и С, которые приобретают вследствие сочетанной активной двойной вирусной инфекции особо тяжелое, молниеносное течение.

Ввиду этого активные HBV- и HCV-инфекции следует рассматривать как кофакторы злокачественного фульминантного течения гепатита А, вызывающего, в свою очередь, манифестацию тяжелых некробиотических и воспалительных изменений печени.

В свою очередь, у пациентов с неактивными HBV- и HCV-инфекциями присоединение гепатита А служит кофактором манифестаций предшествующих заболеваний.

Приведем анализ результатов наших наблюдений за хроническими гепатитами В и С. Аналогично приведенным выше приме-

рам у больных, умерших от хронического гепатита-микст В и С, сложно было решить вопрос о ведущей роли одного из вирусов у всех больных. И даже тщательное многократное серологическое обследование позволяло лишь ориентировочно решить вопрос о вирусе-лидере в прогрессировании болезни со смертельным исходом.

У больных были выявлены маркеры репликации HBV и HCV, а также высокий уровень HBsAg, антиHBc IgM, общие антитела и антитела к структурным и неструктурным белкам HCV. Возможно, при использовании ПЦР с определением вирусной нагрузки в динамике решить вопрос о ведущей роли HBV или HCV было бы легче. Однако даже при этом нельзя отрицать роль обоих вирусов в суммации патогенных воздействий в широком отрезке времени.

Приведем наиболее демонстративное наблюдение.

Больной М., 39 лет, не работает. Злоупотребляет алкоголем, последние 2 года — употребление наркотиков. До настоящего заболевания — редкие ОРЗ, гепатитом не болел. Инъекции в пределах последних 6 мес. отрицает.

Заболел постепенно. 8—9 сентября появились тошнота, слабость, пожелтела моча, периодически боли в суставах, 13 сентября заметил желтуху. При осмотре яркая желтуха. Печень увеличена на 3—4 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка — у реберной дуги. Асцит.

Билирубин сыворотки крови — 452—394 мкмоль/л. Активность АЛТ — 34,2—34,9 ммоль/(ч · л). Протромбиновый индекс — 64—25 %. Альбумины — 54 %. Гаммаглобулины — 34 %.

Выявлены: антиHAV IgM (—), HBsAg (+) — 150 нг/мл, антиHBc IgM (+), антиHBc IgG (+++), HBeAg (—), антиHCV (+), антиHCV структурные (+++), неструктурные (+++), ДНК HBV (+), РНК HCV (+).

Данные аутопсии: хронический активный вирусный гепатит В и С с циррозом печени. Геморрагический панкреонекроз, портальная гипертензия, асцит (3 л), спленомегалия (340 г), жидкая кровь в просвете желудка и кишечника (2 л).

Гистология печени: сформировавшийся мелко- и крупноузелковый цирроз с резко выраженным обострением, холестазом и тенденцией к диффузному разрастанию соединительной ткани, включая и центральные отделы сохранившихся долек. Склеротические, регенераторные (патологическая регенерация в виде множества желчных ходов), холестатические и острые альтеративные изменения преобладают над экссудативными и инфильтративными реакциями. Некротические процессы имеют лобулярный характер и коррелируют с резко выраженным интрацеллюлярным холестазом.

Почки: острая тубулопатия с выраженной десквамацией некротизированного эпителия, белковыми массами и желчным пигментом в просвете извитых канальцев.

Поджелудочная железа: субтотальный некроз и геморрагическое пропитывание ткани.

Миокард: атрофия и очаговая гипертрофия, кардиомицитоз, стаз эритроцитов в просвете капилляров.

Головной мозг: стаз эритроцитов, диапедезные кровоизлияния, набухание нервных клеток.

Легкие: отек, стаз эритроцитов.

В данном наблюдении в прогрессировании болезни ведущая роль принадлежит HBV и HCV.

Сопоставляя данные литературы с нашими наблюдениями и исследованиями, можно утверждать о преимущественно тяжелом течении гепатитов-микст В и D, В и С с наличием ярко выраженного синдрома холестаза на фоне прогрессирующих некробиотических и воспалительных изменений в печени с разной степенью выраженности фиброза и склероза в зависимости от сроков инфицирования и длительности болезни, в значительной части случаев неманифестной в своем дебюте.

У наблюдаемых нами больных с перенесенным гепатитом и без предшествующего анамнеза поражения печени с поступления отмечались клинические признаки, указывающие на наличие хронического активного гепатита с циррозом печени; у таких больных на фоне нарастающей прогрессирующей желтухи выявлялись телеангиэктазии, пальмарная эритема, гепатолиенальный синдром. Как проявления геморрагического синдрома отмечались носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоизлияния в местах инъекций. У большинства больных был субфебрилитет. При поступлении в стационар у  $\frac{1}{3}$  больных имелся нерезко выраженный отечно-асцитический синдром, нарастание степени которого у половины больных носило быстро прогрессирующий характер. Отмечались также гинекомастия, а у женщин — нарушение менструального цикла, суставной синдром, различные неврологические проявления. Билирубин крови при поступлении в стационар был в пределах 87,2—400 мкмоль/л, активность АлАТ 1,3—25,0 ммоль/(ч · л), альбумино- $\gamma$ -глобулиновый коэффициент 2,0—1,5. Следовательно, результаты клинико-биохимических данных позволяли достоверно устанавливать диагноз хронического активного гепатита с циррозом печени. При пункционной биопсии печени выявлены мостовидные и ступенчатые некрозы, мостовидные септы, перипортальные дис-

трофические и некробиотические изменения гепатоцитов, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, диффузная гипертрофия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов с наличием у  $2/3$  больных коллагенизации портальных трактов и аномальных узлов регенерации.

В результате проведенных нами исследований установлено, что наиболее частой причиной смертельного исхода у больных хроническим активным гепатитом с циррозом печени явились ОПН (прекома и кома) и желудочно-кишечные кровотечения. У  $1/3$  погибших больных причиной смерти были гнойно-септические осложнения (табл. 6.2). ОПН при хроническом гепатите была длительной, перманентного или дискретного характера. При сравнении данных больных хроническим вирусным гепатитом В с таковыми больными гепатитом неverifiedированной этиологии достоверной разницы в клинических проявлениях и морфологических изменениях печени не было обнаружено.

Таблица 6.2

**Клинико-морфологические сопоставления при хроническом вирусном гепатите в цирротической стадии**

Причина смерти и тип морфологических изменений печени	Группа больных			
	Хронический вирусный гепатит В и С (60 чел.)		Хронический гепатит неverifiedированной этиологии (80 чел.)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Печеночная кома	22	36,6	22	27,5
Кровотечения:				
из острых язв желудка	30	50,0	44	55,0
из варикозных вен	8	—	12	—
Ассоциированная (бактериальная и др.) инфекция	12	—	32	—
Сочетанные причины	14	23,3	18	22,5
Морфологический тип изменений печени:				
микронодулярный	30	50,0	42	52,5
макронодулярный	40	66,6	60	75,0
Хронический активный гепатит	20	33,3	14	17,5
Без перестройки органа	10	16,6	10	12,5

У больных хроническим гепатитом ОПН имела либо непрерывно прогрессирующий, либо рецидивирующий характер. Наибольшую опасность представляли при этом такие осложнения, как кровотечения из острых язв желудка, профилактика возникновения которых возможна путем индивидуализации терапии и край-

не осторожного отношения к назначению стероидных гормонов. В определенной мере к числу предупреждаемых можно отнести гнойно-септические осложнения. А при их развитии важны своевременная диагностика и назначение адекватной терапии. Из гнойно-септических осложнений наблюдались флегмона кишечника, флегмона желчного пузыря, асцит-перитонит, тромбоз портальной вены, крупноочаговая и долевая пневмония, стафилококковый сепсис и колисепсис.

Инфицирование асцита с развитием бактериального перитонита при портальной гипертензии у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени как нередкое фатальное ослабление описано у P. Lutz [et al.] (2015) и J. S. Pedersen [et al.] (2015). Лимфовенозный застой, повышение проницаемости кишечной стенки и снижение активности печени способствуют, по мнению авторов, развитию асцит-перитонита. Инфекция в асцитическую жидкость может поступать из поврежденной кишечной стенки (флегмона), а также гематогенно из мочевых или дыхательных путей. При этом наиболее часто в роли этиологического фактора выступает грамотрицательная и анаэробная флора, а также грамположительные кокки.

Клиническая диагностика гнойно-септических осложнений затруднительна в связи с развитием их на фоне тяжелого поражения печени. Развитие же у больных симптомов интоксикации и энцефалопатии, прогрессирование диспепсического синдрома связывались обычно с ОПН. Ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных позволил выделить критерии возможного развития гнойно-септических осложнений. К их числу можно отнести лихорадку, чаще субфебрильного характера, иногда «температурные свечи» до 38—39 °С, ознобы, болевой синдром, артралгии, лейкоцитоз, нейтрофилез. Появление этих симптомов изолированно или в сочетании друг с другом должно явиться поводом для тщательного повторного бактериологического обследования больного. Учитывая преимущественное наличие стафилококковой грамотрицательной кишечной и анаэробной инфекции у больных с ХАГ с циррозом печени и гнойно-септическими осложнениями целесообразно сразу после взятия материала для исследований при наличии соответствующих клинических данных назначение этиотропной терапии, парентерально и перорально. Рекомендуется при этом назначение комбинированной антибактериальной терапии: цефалоспорины или ампициллин в сочетании с аминогликозидами и метронидазолом, ибо 90 % выделенных микробных агентов чувствительны к этим препаратам. Безусловно, большое значение

приобретают полноценное питание и стимулирующая терапия. Для диагностики осложнений следует учитывать и другие лабораторные данные. Так, анализ биохимических показателей при различных клинических синдромах выявил неоднозначность их изменений (табл. 6.3).

Таблица 6.3

**Биохимические показатели при хроническом активном гепатите с циррозом печени и различными клиническими синдромами**

Показатель	Синдром		
	Печеночная кома	Кровотечения	Дополнительная инфекция
Билирубин, мкмоль/л	510,2 ± 18,4	178,6 ± 9,8	170,1 ± 8,9
Активность АЛТ, ммоль/(ч · л)	10,7 ± 4,9	3,4 ± 2,8	3,5 ± 2,4
Протромбиновый индекс, %	34,0 ± 6,6	46,0 ± 7,1	67,0 ± 7,9
Кркатин, ммоль/л	0,18 ± 0,02	0,25 ± 0,07	0,49 ± 0,07
Мочевина, ммоль/л	6,1 ± 0,7	10,6 ± 1,4	14,9 ± 4,8
РН	7,52 ± 0,01	7,48 ± 0,01	7,30 ± 0,03

В группе больных с дополнительной (ассоциированной) инфекцией выявлено наличие ацидоза при высоких показателях азотемии, что указывало на поражение почек. Гиперазотемия выявлялась и у больных ХАГ с наличием не тяжелых, но повторных желудочных кровотечений в сочетании с пролонгированной печеночной энцефалопатией. При этом были симптомы, свидетельствующие о поражении не только почек, но и других органов. Полагают, что системные нарушения при осложненном ХАГ, так же как и при фульминантном гепатите, связаны с циркуляторными повреждениями — артериальной гипертензией из-за снижения сосудистого сопротивления. На начальных этапах болезни реакция симпатической нервной системы является достаточной для компенсации артериальной гипотензии. При длительном течении болезни истощаются компенсаторные реакции, и нарушения циркуляции крови приводят к ишемии почек и острой почечной недостаточности, вначале дистрофического характера, а в последующем — с развитием острого некроза канальцев.

Таким образом, результаты изучения клинико-биохимических и патоморфологических данных у больных хроническим активным гепатитом с циррозом как с установленным в анамнезе острым вирусным гепатитом и с наличием HBsAg, так и без него, свиде-

тельствуют об отсутствии существенных различий, что не позволяет исключить вирусную природу заболевания у большинства больных и побуждает к госпитализации их в специализированные стационары. Учитывая неоднородность клинических проявлений ОПН как при остром, так и при хроническом гепатите, перспективным является выделение ведущего синдрома с конкретизацией терапевтической тактики.

Данные об ОПН как о неоднородном состоянии с присущими ей особенностями клиники и морфогенеза указывают на необходимость дифференцированного подхода к их диагностике, выделению ведущих звеньев патогенеза и разработке на этой основе индивидуализированной терапии.

Это особенно важно учитывать в соответствии с нашими данными, суммированными в статье D. Grint [et al.] (2015), с выделением причин смерти больных с циррозом печени у больных с вирусным гепатитом, и в том числе при ВИЧ-инфекции. В Клиническую инфекционную больницу имени С. П. Боткина ежегодно поступают до 3,5 тыс. больных с хроническими вирусными гепатитами, летальность колеблется от 322 до 263 умерших в год, т. е. смертность, регистрируемая у нас от цирротической стадии болезни, наблюдается при хроническом гепатите В, С и ХВГ и «неустановленной» вирусной этиологии у 10 % больных. Большинство из них имеет суммарный анти-НВс (окультный гепатит В или гепатит В и С).

При анализе суммарных данных по умершим от болезней печени в Санкт-Петербурге в 2013—2014 г. складывается представление о наличии значительного числа больных с циррозом печени, у которых не указан диагноз «гепатит В, С и др.». Количество подобных случаев составляет более 1000 в год (табл. 6.4).

Возникает вопрос, насколько правомочно в настоящее время устанавливать диагноз «фиброз» и «цирроз печени» (шифр К70, К73, К74, К75) без указания этиологии болезни при наличии высокоактивной противовирусной терапии.

Внушительной выглядит и частота хронического вирусного гепатита у ВИЧ-инфицированных. По материалам Федерального центра СПИДа, к середине 2015 г. в России официально зарегистрировано 933 419 ВИЧ-позитивных. Антиретровирусная терапия назначена 191 823 больным, всего умерло 192 465 пациентов, а вследствие ВИЧ/СПИДа 26 450 чел. с начала регистрации ВИЧ-инфекции — 1987 г. По данным статистики Санкт-Петербурга, в городе всего выявлено 57 962 больных, умерло 6336, из них больных СПИДом — 2645 пациентов начиная с 1987 г.

**Распределение умерших от болезней печени  
в Санкт-Петербурге в 2013—2014 гг., чел. \***

Показатель	Январь — декабрь 2014 г.	2013 г.		
		Всего	В том числе в возрасте	
			0—17 лет	18 лет и старше
<i>Острые гепатиты</i>				
Гепатит А (В15)	—	—	—	—
Гепатит В (В16)	1	1	—	1
Вирусный гепатит С (В17,1)	1	—	—	—
<i>ХВГ</i>				
Гепатит В (В18—18,1)	122	127	—	127
Гепатит С	127	109	—	109
Прочие вирусные гепатиты (В179,9, В18, В18,9, В19)	132	150	1	149
Алкогольная болезнь печени (алкогольные: цирроз, гепа- тит, фиброз) (К70)	128	108	—	108
Фиброз и цирроз печени (кроме алкогольного) (К74)	780	760	—	760
Другие болезни печени (К73, К75, К76)	81	61	—	61

\* Данные Петростата от 10.02.15 № ВС-140/885.

Наибольшее число больных с ВИЧ/СПИДом в Санкт-Петербурге поступает в инфекционную больницу им. С. П. Боткина — за последние 2 года (2013—2014) больных с диагнозом «ВИЧ/СПИД» выписано 4992 чел. (310 умерли) и 4423 чел. (265 умерли), соответственно. В числе умерших с диагнозом «СПИД» 73 % составляли больные с генерализованным туберкулезом, реже с криптококковой инфекцией, пневмоцистной пневмонией, токсоплазмозом, лимфопатиями и др. **Из числа умерших больных 60—77 % имели хронический гепатит В или С** как сопутствующий ВИЧ, а умерло от цирроза печени от 11,8 до 15,1% соответственно (табл. 6.5).

Большинство больных были инъекционными наркопотребителями. Противовирусную терапию получали на поздних стадиях болезни с исходным уровнем CD4 лимфоцитов ниже 200 кл/мкл (88 % больных), из них у 22,3 % уровень CD4 клеток был ниже

50 кл/мкл. Назначенное лечение было запоздалым и неэффективным из-за нерегулярного приема медикаментов. Эти «особые» пациенты поддерживают циркуляцию вирусов и требуют особого внимания с разработкой целенаправленной тактики, включающей широкое использование высокоактивной антиретровирусной терапии.

Таблица 6.5

**Число умерших от ВИЧ/СПИДа в КИБ им. С. П. Боткина**

Год	Число госпитализаций	Выбыло больных с ВИЧ	Число умерших	Умерло от ВИЧ/СПИДа	В числе умерших ВИЧ-инфицированных больные с вирусным циррозом печени
2013	4992	4589	310	263	37 (11,8 %)
2014	4423	3903	365	269	39 (10,6 %)
6 мес. 2015 г.	2743	2684	231	196	35 (15,1 %)

**6.2. Биохимия острой недостаточности печени (печеночной комы)**

Острая недостаточность печени с развитием печеночной комы является следствием активной вирусной репликации, как правило, микст-этиологии, в результате массивной инфицирующей дозы моно возбу дителя, например HBV, но чаще двух возбу дителей (ранняя молниеносная) — HBV и HDV или еще чаще суперинфекции новым вирусом (поздняя ОПН, синоним ОПН в финале с печеночной комой). При этом биохимические обменные нарушения, цитоллиз гепатоцитов, несмотря на общую направленность, могут иметь свои особенности, что важно для прогноза и терапии этого неотложного, критического для жизни состояния.

Большое значение в развитии цитолитического синдрома имеют протеолитические энзимы. При развитии ОПН отмечается повышение общей протеолитической активности крови и снижается уровень ее ингибиторов — 1-антитрипсина и 2-макроглобулина. Генетически обусловленный дефект 1-антитрипсина может быть одной из причин функционального блока печени, а также повышения цитотоксичности лимфоцитов к собственным гепатоцитам. Протеолитические ферменты крови (трипсин, плазмин, калликреин и др.) относятся к классу гидролаз, обеспечивают инактивацию и модификацию биологически активных белков, преимуществен-

но расщепляя пептидные связи. Важную группу протеолитических энзимов составляют калликреины (кининогенины) — ферменты, освобождающие гипотензивные пептиды (кинины) при действии на белки плазмы крови. Калликреины синтезируются в печени из неактивного предшественника — прекалликреина. Возникновение калликреина из предшественника наблюдается при повреждении тканей под влиянием пламина и трипсина.

Изучение патогенеза печеночной недостаточности, проведенное многочисленными исследователями, позволило выявить многокачественные обменные нарушения при прекоме и коме.

В числе важнейших факторов, ответственных за печеночную энцефалопатию, S. Sherlock [et al.] (1983, 1999) выделяют: 1) недостаточность печеночной функции в обмене ароматических аминокислот, аммония, жирных кислот; 2) нарушение метаболизма инсулина и глюкагона; 3) катаболизм скелетной мускулатуры; 4) увеличение образования «фальшнейротрансмиттеров» типа октопамина в кишечнике и эндотоксинемию; 5) аминокислотный дисбаланс; 6) увеличение перехода триптофана в серотонин в ткани головного мозга.

Большое значение в развитии печеночной энцефалопатии имеют и такие универсальные для любой энцефалопатии механизмы, как гипогликемия, расстройства водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, гемодинамические расстройства и гипоксия. Особое место в патогенезе острой печеночной недостаточности занимает патология системы гемостаза.

Одним из важнейших звеньев патогенеза ОПН является эндотоксинемия. В нормальных условиях эндотоксины, образуемые кишечной микрофлорой, обезвреживаются в звездчатых эндотелиоцитах. Полагают, что эндотоксинемия приводит к нарушениям микроциркуляции в печени, почках, легких, головном мозге, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и некрозу гепатоцитов.

Главенствующими и наиболее яркими симптомами печеночной недостаточности являются нарушения деятельности ЦНС. Полагают, что мозговые расстройства у больных гепатитом могут быть вызваны нарушением мозгового кровотока, гипоксией, накоплением токсических субстанций, вызывающих нарушение нейросинаптической передачи, мембранной функции нейронов и повреждение энергетического метаболизма мозга.

Нарушение обмена веществ из-за неполноценности функции печени приводит к накоплению токсических метаболитов обмена

белков и ароматических аминокислот (индолы, фенолы, аммиак), жиров (низкомолекулярные жирные кислоты), углеводов (ацетон, бутиленгликоль). Накапливаются «фальшмедиаторы», нарушающие нейросинаптическую передачу. Синергизм токсических веществ способствует развитию печеночной комы. В то же время показано, что ни один из токсических метаболитов, образующихся при нарушении печени, самостоятельно не может воспроизвести изменения, характерные для печеночной комы. В связи с этим возникло предположение, что *в некротически измененной печени образуется фактор, обладающий церебротоксическим действием*. Выявление печеночного церебротоксина позволило бы решить многие вопросы патогенеза и патогенетической терапии коматозных форм вирусного гепатита. Исследования в этом направлении ведутся в нашей стране и за рубежом.

Среди внепеченочных проявлений HCV гепатита нейropsychические расстройства зарегистрированы у 50 % пациентов — цереброваскулярные нарушения, энцефалопатия «мозговой» туман (глава 3). Мозг также является подходящим органом для репликации HCV, вследствие чего развивается целый спектр нейropsychических расстройств (Wilkinson J. [et al.] 2009; Zambinor [et al.] 2013).

### **6.3. Роль гипераммониемии в развитии печеночной недостаточности**

Истинная роль гипераммониемии в патогенезе печеночной недостаточности при остром вирусном гепатите окончательно не установлена. Так как гипераммониемия не всегда обнаруживается у больных ОПН, полагают, что она не играет существенной роли в развитии комы. Однако есть данные о значительном увеличении содержания ионов аммония в крови при печеночной коме у больных вирусным гепатитом. Несмотря на отсутствие корреляции между нарушением сознания и степенью гипераммониемии, токсичность аммиака все же следует считать одной из причин возникновения печеночной комы. Даже при небольшом содержании ионов аммония в крови они оказывают вредное действие, так как их токсичность зависит от pH среды. Наиболее высокая степень токсикоза наблюдается у больных с алкалозом, который имеет место при печеночной коме. Алкалоз способствует высвобождению ионов аммония, которые могут проникать через мембраны клеток головного мозга, изменять физико-химические свойства мозговой ткани и тем самым нарушать функцию клеток мозга. Предполагают,

что ионы аммония тормозят синтез ацетилхолина, снижают уровень  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, нарушая протекание реакций цикла Кребса и угнетая тканевое дыхание. Нейротоксичность ионов аммония обусловлена и воздействием их на энергетический метаболизм клеток мозга.

Большое значение придать уменьшению внутриклеточного содержания ионов калия в результате аммонийной интоксикации, что тесно связано с содержанием АТФ в клетке и активностью транспортной АТФазы. Введение аммонийных солей людям со здоровой печенью не вызывало отклонений, в то время как при заболеваниях печени уровень аммиака повышался, и у больных развивались симптомы поражения ЦНС.

Ионы аммония способны:

- оказывать прямое повреждающее действие на мозг;
- нарушать транспорт ионов из митохондрий в цитоплазму;
- уменьшать выработку макроэргических соединений.

Повышение содержания аммиака в крови и спинномозговой жидкости обуславливает повышенную деятельность, что приводит к сдвигу энергетического метаболизма от  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты к глутаминовой кислоте и глутамину и повышению содержания  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты (ГАМК), которая ведет себя как ложный нейротрансмиттер. Главными источниками аммиака являются белки крови вследствие кровотечения, а также белки клеток, подвергающихся цитолизу, например гепатоциты. Аммиак образуется и в кишечнике из избыточной кишечной флоры.

Таблица 6.6

#### Содержание ионов аммония в венозной крови при печеночной коме

Форма гепатита с ОПН	Содержание (мкмоль/л)	
	Среднее ( $M \pm m$ )	Границы колебаний
Молниеносная (острый вирусный гепатит)	52,2 $\pm$ 15,4	12 — 108
Подострый и хронический гепатит (поздняя кома)	73,4 $\pm$ 20,4	28 — 276
Хронический гепатит с острой энцефалопатией	80,2 $\pm$ 19,8	12 — 290
Здоровые	16,8 $\pm$ 2,9	6 — 24

Развитие гипераммониемии, по нашим данным (табл. 6.6), соответствовало прогрессированию печеночной недостаточности и наблюдалось уже в прекомадном состоянии. У больных с желудочно-кишечным кровотечением, как правило, отмечалась наиболее

выраженная гипераммониемия ( $81,2 \pm 3,0$  мкмоль/л). Содержание ионов аммония в венозной крови при печеночной коме у больных с ранней и поздней комой было повышено непостоянно, в то время как при подостром и хроническом гепатите с ОПН — в подавляющем большинстве случаев. Следовательно, гипераммониемия играет определенную роль в сложном патогенезе печеночной комы при вирусном гепатите.

### ***Нарушения обмена аминокислот и изменения обмена медиаторов***

К числу биогенных аминов, медиаторов или нейрогормонов относят катехоламины, ацетилхолин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, гистамин. Медиаторы обладают широким диапазоном действия и оказывают регулирующее влияние на метаболические процессы в организме. Продукты декарбоксилирования аминокислот — ряд медиаторов, такие как катехоламины и серотонин, — подвергаются общим процессам трансметилирования и окислительного дезаминирования.

Учитывая роль, которую играет печень в обмене катехоламинов, можно предположить, что при ее заболеваниях должны возникнуть значительные изменения их обмена. Определение коэффициентов суммы катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина) к их химическому предшественнику ДОФА (L-диоксифенилаланин) показало его увеличение относительно нормы, что дало основание говорить об усилении процессов превращения ДОФА в катехоламины, в результате чего синтез ДОФА не успевает достаточно восполнить его уровень. При этом основным механизмом нарушения обмена катехоламинов считают увеличение активности дофадикарбоксилазы и снижение активности митохондриальной моноаминоксидазы с уменьшением экскреции ванилилминдальной кислоты, а также снижение активности катехолоксиметилтрансферазы.

В результате проведенных исследований по обмену катехоламинов при заболеваниях печени было показано значение **«фальшмедиаторов»** в развитии печеночной недостаточности. Полагают, что нарушения сознания у больных с печеночной недостаточностью связаны со снижением образования нейрхимических медиаторов, таких как норадреналин, дофамин. При изучении содержания моноаминов в мозге умерших от печеночной комы K. Jellinger [et al.] (1978) было выявлено снижение содержания дофамина во всех областях мозга с повышением в них концентрации серотонина.

При вирусном гепатите вследствие повышения активности бактериальных аминокислотных декарбоксилаз образуются вещества типа тирамина, октопамина и другой со структурой, сходной с таковой норадреналина, вследствие чего они могут накапливаться в нервной системе, заменяя его. Эти «фальшмедиаторы» нарушают нейрохимическую передачу в мозге и вызывают синдром печеночной энцефалопатии.

Введение ДОФА — предшественника норадреналина, легко проникающего в мозг, вызывает усиление образования норадреналина в мозге и вытесняет «фальшмедиаторы».

### ***Нарушение обмена аминокислот***

Большое значение в патогенезе ОПН придается накоплению веществ, относящихся к фенольным соединениям. Выявлено токсическое действие свободного фенола, а также ароматических аминокислот и их метаболитов — фенольных соединений, увеличение содержания которых отмечено при тяжелых формах вирусного гепатита и печеночной коме в крови, СМЖ и моче больных.

Исследования обмена тирозина у больных вирусным гепатитом выявили значительное увеличение содержания этой аминокислоты в крови и моче. Наряду с этим повышалась экскреция метаболитов тирозина — пара-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот. Накопление тирозина и его метаболитов, кетокислот с фенильными группами, по мнению автора, является одной из причин интоксикации при вирусном гепатите.

Наиболее высокие концентрации фениланина и тирозина определялись нами у больных, находящихся в прекоматозном и коматозном состоянии, они были несколько выше у больных с поздней ОПН.

Накопление фенилаланина и тирозина в крови способствовало увеличению концентрации продуктов метаболизма, некоторые из них токсичны для организма (фенилпировиноградная, пара-оксифенил-пировиноградная кислота и др.). Степень увеличения содержания тирозина коррелировала с выраженностью симптомов интоксикации и, возможно, была одной из причин накопления катехоламинов.

Изменение уровня метаболитов фенилаланина и тирозина находилось в соответствии с тяжестью и фазой заболевания. В разгаре желтушного периода содержание в моче фенилпировиноградной, пара-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот повышалось тем больше, чем тяжелее протекало заболевание табл. 6.7.

**Экскреция метаболитов фенилаланина и тирозина  
при вирусном гепатите с ОПН (мг/сут)**

Фаза процесса	Экскреция кислот, мг/сут		
	Фенилпири- виноградной	Пара-оксифенил- пиривиноградной	Гомоген- тизиновой
Разгар	107,0 ± 4,5	197,0 ± 6,7	199,0 ± 6,1
Преимущественно с невро- логическими явлениями	129,0 ± 7,0	230,0 ± 10,0	216,0 ± 8,0
С диспепсическими явле- ниями	94,0 ± 11,0	181,0 ± 10,3	199,0 ± 11,0
Спад	53,0 ± 3,0	141,0 ± 4,0	156,0 ± 4,8
Реконвалесценция	0	100,0 ± 5,3	83,0 ± 4,0
Норма	0	64,0 ± 2,0	59,0 ± 2,0

Для изучения механизмов нарушения обмена этих веществ и их взаимосвязи с динамикой изменения концентраций катехоламинов нами производились исследования с нагрузкой фенилаланином и тирозином у больных вирусным гепатитом с определением содержания этих аминокислот в крови, а их метаболитов — в моче. Наряду с этим у данных больных определяли показатели экскреции адреналина и норадреналина, а также их содержание в крови. Нагрузка фенилаланином проводилась натошак из расчета 0,1 г и тирозином 0,05 г на 1 кг тела. Следует отметить, что однодневный прием аминокислот существенно не отражался на состоянии больного.

До приема фенилаланина содержание аминокислот и катехоламинов было повышено соответственно тяжести болезни. После приема фенилаланина у всех больных значительно повышалось содержание этой аминокислоты в крови, и спустя 6 ч ее уровень превышал исходный; увеличение концентрации тирозина в крови было сравнительно небольшим. Экскреция адреналина и норадреналина с мочой существенно не менялась.

У здоровых людей при нагрузке фенилаланином происходит возрастание содержания его в сыворотке крови через 1—2 ч, спустя 4 ч уровень аминокислоты возвращается к исходному. При наследственном заболевании — фенилкетонурии (генетический блок фенилаланингидроксилазы) — нагрузка фенилаланином приводит к значительному возрастанию его уровня в крови, причем возврат к исходному значению не наступает даже спустя 6 ч. Увеличивается также экскреция метаболитов фенилаланина (фенилпиривино-

градной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот); уровень тирозина не меняется.

У больных вирусным гепатитом с ОПН результаты нагрузки фенилаланином близки к изменениям, наблюдаемым при нагрузке лиц, гетерозиготных по гену фенилкетонурии, у которых активность фенилаланингидроксилазы снижена. Следовательно, можно допустить, что у больных вирусным гепатитом психоневрологические симптомы в определенной мере могут быть обусловлены нарушением обмена фенилаланина и тирозина и накоплением токсических метаболитов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о подавлении активности фенилаланингидроксилазной (ФАГ) системы печени у больных вирусным гепатитом.

### ***Нарушение системы гемостаза при печеночной недостаточности***

Роль печени в регуляции системы гемостаза обусловлена тем, что в ней синтезируются многие компоненты гемостаза: протромбин, проконвертин и др. Фибриноген продуцируется в ретикулоэндотелиальных клетках печени, а гепарин — в тучных клетках соединительной ткани; распад этих веществ происходит при участии печени. Печень является одним из основных органов, участвующих в регуляции фибринолиза. Установлена взаимосвязь системы гемостаза с протеолитической системой крови, что позволяет их рассматривать как единую структурно и функционально определенную «полисистему».

Процесс протеолиза является весьма сложным. Ограниченный протеолиз, составляющий основу деятельности всех белков плазмы, осуществляется калликреин-кининовой системой, фибринолитической системой и системой комплемента. К числу основных протеолитических энзимов относят трипсин, тромбин, плазмин, калликреин. Трипсин имеет непосредственное отношение к гемокоагуляции, он ускоряет свертывание крови и является активатором плазминогена. Следовательно, от состояния трипсиновой активности крови может зависеть как свертывающая, так и антисвертывающая система крови. Тромбин является важнейшим ферментом свертывающей системы крови, он единственный среди ферментов крови способен вызывать специфический протеолиз фибриногена с образованием фибрин-мономера и катализирует процесс перехода так называемого фибринстабилизирующего фактора в активную форму. Основная масса тромбина в крови находится в неактивной форме в виде зимогена — протромбина, синтезируемого печенью.

В механизме образования активного тромбина из протромбина основную роль играет тромбокиназа, или фактор XII. Трипсин также способствует превращению протромбина в тромбин.

Плазмин обладает высокой гидролитической активностью по отношению к фибрину и фибриногену, и ввиду этого данный фермент является одним из основных компонентов противосвертывающей системы. Предшественник плазмина плазминоген синтезируется в клетках печени и костного мозга, откуда он поступает в кровь.

Важную группу протеолитических ферментов составляют калликреины — ферменты, освобождающие гипотензивные пептиды (кинины) при действии на белки плазмы. Кроме того, эти ферменты расщепляют киназазы, инактивирующие кинины. Калликреин плазмы крови — самостоятельный фермент, синтезируется в печени из неактивного предшественника — прекалликреина под влиянием некоторых ферментов (трипсина, плазмина) или через активацию фактора Хагемана. В свою очередь, калликреин крови может выступать в качестве активатора фактора Хагемана.

Трипсин, тромбин, плазмин, калликреин имеют идентичное химическое строение активного центра (глицил — аспарагил — серил — глицин), что определяет взаимонаправленность их регуляции. Таким образом, три важнейшие протеолитические системы: свертывающая, фибринолитическая и калликреин-кининовая связаны между собой. Важная роль в регуляции полисистемы принадлежит ингибиторам:  $\alpha$ -1-антитрипсину,  $\alpha$ -2-макроглобулину, антитромбину III, гепарину и интер- $\alpha$ -ингибитору трипсина. Альфа-1-антитрипсин синтезируется в гепатоцитах и затем поступает в кровь. Он ингибирует тромбин, плазмин, калликреин, однако по активности значительно уступает  $\alpha$ -2-макроглобулину. Синтез антитромбина III, относящегося к числу универсальных ингибиторов, осуществляется также в печени.

Включение «сторожевых» систем (гемокоагуляции, фибринолиза, кининогенеза и комплемента) обеспечивает защиту организма от кровопотери, оказывает влияние на гемодинамику и проницаемость сосудистой стенки. Активность свертывающей, фибринолитической и кининовой систем зависит от функционального состояния печени, в которой синтезируются антитромбин III, протромбин, факторы V, VII, прекалликреин и другой компонент кининовой системы — кининоген; синтез  $\alpha$ -1-антитрипсина также осуществляется главным образом печенью.

Комплексное изучение системы свертывания крови и противосвертывающей системы, закономерностей их взаимосвязи и регулирования позволили отечественным ученым сформулировать концепцию «функциональной системы регуляции агрегатного состояния крови» (системы РАСК). В комплекс системы РАСК включаются: 1) центральные органы (костный мозг, печень и селезенка); 2) периферические образования (тучная клетка, эндотелий кровеносных сосудов и капилляров, клетки крови, механизмы регуляции водно-электролитного обмена); 3) местные регуляторные системы (рефлексогенные зоны сосудов и других органов); 4) центральные регуляторы (железы внутренней секреции, нервная система). Конечным результатом деятельности этой системы является гемостатический потенциал крови, обеспечивающий сохранение жидкого состояния или свертывания крови. Универсальными регуляторами системы РАСК из клеточных компонентов являются тромбоциты, из гуморальных — гепарин и антитромбин III.

Антитромбин III вызывает необратимую деструкцию тромбина. За развитие этой реакции ответственны также I-антитрипсин, 2-макроглобулин — ингибиторы протеиназ. Ускоряют инактивацию тромбина антитромбином III простагландины, они препятствуют также агрегации тромбоцитов. Гемостатический потенциал крови повышается при активации кининовой системы: калликреин способствует переходу в активную форму фактора Хагемана, а прекаликреин, являясь его кофактором, потребляется при активации фактора XI. К настоящему времени установлена взаимосвязь системы РАСК с иммунологическими факторами. Повреждающее воздействие на систему РАСК оказывают антитела, иммунные комплексы, лимфоидные клетки или секретируемые ими субстраты. Их взаимодействие с системой РАСК опосредовано через различные медиаторы, и в частности через фракции комплемента. Установлено, что иммунные комплексы, содержащие антитела IgM и IgG, активируют комплемент, фиксируя его на форменных элементах крови, тромбоцитах, макрофагах. Вследствие их деструкции освобождаются лизосомальные гидролазы, влияющие на процессы свертывания и фибринолиза.

При тяжелых повреждениях гепатоцитов, наблюдаемых при вирусном гепатите с ОПН, наступают комплексные изменения системы гемостаза и ее регуляторных органов.

Изменения в гуморальном звене гемостатической системы при вирусном гепатите касаются главным образом нарушений синтеза факторов свертывания: отмечаются увеличение времени свертывания

вания крови, снижение тромбопластической активности, протромбинового индекса, факторов V, VII, антитромбина III, увеличение времени рекальцификации плазмы, уменьшение количества тромбоцитов. При диффузных поражениях печени наблюдаются не только количественные, но и качественные изменения фибриногена, в крови обнаруживается фибриноген В, повышается концентрация продуктов деградации фибриногена. При этом значительно снижается уровень антитромбина III, плазминогена и 2-антиплазмина.

Большую роль в развитии геморрагического синдрома при вирусном гепатите играют количественные и качественные изменения клеточных факторов гемостаза и из них прежде всего эритроцитов и тромбоцитов. При вирусном гепатите выявлено не только уменьшение их числа, но и изменение функциональных свойств с нарушением адгезии и агрегации (Антонова, 1982). Эти изменения выражены в максимальной степени при тяжелой форме гепатита, осложненного развитием острой печеночной недостаточности.

В патогенезе геморрагических проявлений при вирусном гепатите имеют значение как снижение активности свертывающей системы, так и повышение активности противосвертывающей системы, и в частности фибринолитической активности крови (табл. 6.8).

Эти данные позволяют рекомендовать определение протромбинового индекса для прогноза возможности развития ОПН. Снижение протромбинового индекса менее 50 % наблюдалось у половины больных с прекомой I и с последующим выздоровлением и у 95 % больных с переходом прекомы I в прекому II и кому.

Наши данные по сопоставлению некоторых показателей гемостаза у больных, находящихся в прекоме, выздоровевших и погибших, позволили установить значимость лишь степени снижения протромбинового индекса.

Показатели гемостаза предлагается использовать для прогноза возможности развития геморрагического синдрома у больных с тяжелой формой вирусного гепатита. Критериями риска развития кровотечений являются: уменьшение количества тромбоцитов ниже  $17,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , снижение их адгезивности ниже 39 %, падение индекса освобождения III и IV тромбоцитарных факторов ниже 21 %. По нашим данным, при наличии массивных желудочно-кишечных кровотечений у больных с печеночной комой было существенно снижено содержание фибринстабилизирующего фактора и имелась тенденция к более выраженному повышению фибрино-

литической активности крови. Остальные показатели у больных с массивными кровотечениями имели наклонность к более выраженной гипокоагуляции, однако различия были недостоверны по сравнению с аналогичными показателями у больных с печеночной комой без значительных кровотечений.

Таблица 6.8

**Показатели гемостаза у больных с тяжелой формой вирусного гепатита и при развитии ОПН**

Показатель	Норма	Тяжелая форма без ОПН	ОПН	
			С выздоровлением (прекома I—II)	С исходом в печеночную кому
Протромбиновый индекс, %	92,0 ± 1,7	70,0 ± 1,8*	53,0 ± 2,8* <sup>2</sup>	31,0 ± 2,2* <sup>4</sup>
Концентрация фибриногена, г/л	2,0 ± 0,1	2,03 ± 0,01*	1,634 ± 0,104	1,37 ± 0,124* <sup>5</sup>
Фибринстабилизирующий фактор, %	100,0 ± 6,1	60,0 ± 4,2*	40,0 ± 3,6* <sup>3</sup>	35,0 ± 4,8
Время рекальцификации плазмы, с	107,0 ± 4,3	1714 ± 89*	271,0 ± 20,9* <sup>2</sup>	303,0 ± 23,0
Фибринолитическая активность крови, %	8,1 ± 0,5	13,1 ± 1,2*	17,4 ± 2,7	25,5 ± 5,6
Время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы, мин	210,0 ± 4,0	152,0 ± 6,2*	103,0 ± 8,8* <sup>2</sup>	94,0 ± 11,0
Ретракция сгустка, %	32,7 ± 1,6	34,3 ± 1,5	32,1 ± 2,8	26,9 ± 4,7
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	247,0 ± 9,8	147,0 ± 9,8*	122,0 ± 7,4* <sup>3</sup>	94,0 ± 8,9* <sup>6</sup>

\* $p < 0,001$  в сравнении с нормой; \*<sup>2</sup> $p < 0,001$  в сравнении с тяжелой формой; \*<sup>3</sup> $p < 0,05$  в сравнении с тяжелой формой; \*<sup>4</sup> $p < 0,001$  в сравнении с ОПН с выздоровлением; \*<sup>5</sup> $p < 0,05$  в сравнении с ОПН с выздоровлением; \*<sup>6</sup> $p < 0,005$  в сравнении с ОПН с выздоровлением.

Одним из основных регуляторов процесса свертывания крови является сосудистая стенка. В ней содержатся тканевые факторы коагулянтного и антикоагулянтного действия (тромбопластин, гепарин и др.). Тромбопластин, содержащийся в стенке сосудов, под влиянием плазменных элементов может перейти в активный тромбопластин. Сосудисто-тканевый барьер поддерживается в нормальном состоянии благодаря скрытой коагуляции, в результате чего из тромбоцитов выделяются протеины, уплотняющие капиллярную стенку и уменьшающие ее проницаемость. Незначительные количества фибрина в виде фибриновой пленки образуются на эндотелии и регулируют проницаемость сосудов. Уменьшение содержания фибрина из-за повышенного фибринолиза или вследствие снижения его синтеза может приводить к возникновению геморрагического диатеза. Не только количественные, но и качественные изменения фибриногена влияют на проницаемость сосудистой стенки.

Важная роль в поддержании резистентности сосудистой стенки отводится тромбоцитам. При тромбоцитопении эндотелий истончается, в нем появляются поры, при этом за пределы сосудистой стенки выходят эритроциты. При вирусном гепатите отмечаются нарушения в состоянии мембран сосудов как в сосудах печени, так и в любых других.

Геморрагический синдром у больных вирусным гепатитом наблюдался главным образом при тяжелом течении заболевания — в 21 % случаев, в то время как при среднетяжелой форме — в 2,5 % случаев. Из числа геморрагических проявлений чаще отмечались желудочно-кишечные кровотечения с рвотой, с черным стулом, рвотные массы цвета кофейной гущи, реже наблюдались носовые кровотечения, петехиальная сыпь, маточные кровотечения, кровотечения из десен и др. В большинстве случаев геморрагический синдром являлся предвестником надвигающейся печеночной комы. Частота геморрагического синдрома у больных с развивающейся печеночной комой, по нашим данным, составила 83,5 %, в том числе при ранней печеночной коме — 98, при поздней — 71,1 %. При развитии ранней печеночной комы геморрагический синдром проявлялся в виде желудочно-кишечных кровотечений у 83,3 %, петехиальной сыпи — у 19,6, носовых кровотечений — у 5,7 % больных. При поздней печеночной коме эти проявления отмечались соответственно у 46,9, 15,1 и 9,1 % больных. У всех больных при печеночной недостаточности наблюдались кровоподтеки в местах инъекций, ушибов, на месте наложений жгута и т. п. (табл. 6.9).

При изучении секционных данных геморрагические проявления были отмечены у 98,1 % погибших в первые 10 дней желтушного периода и у 87,4 % — в более поздние сроки.

Особого внимания заслуживает наличие жидкой крови или большого количества дегтеобразного содержимого в желудке и кишечнике, что наблюдалось в 2 раза чаще у больных, погибших от печеночной комы, развившейся в ранние сроки болезни.

Таблица 6.9

**Геморрагические проявления у 154 больных вирусным гепатитом, осложненным печеночной комой, по секционным данным ( %)**

Локализация кровоизлияний	Молниеносный гепатит. Ранняя кома	Острый гепатит. Поздняя кома	Подострый гепатит
Кожа	34,5	31,7	31,2
Слизистые оболочки:			
трахеи	3,6	14,3	6,2
гортани	9,1	12,6	6,2
мочеточника	9,1	3,1	—
желудка	21,8	9,5	15,6
кишечника	27,2	—	15,6
Плевра	27,5	15,1	15,6
Брюшина	20,0	6,3	—
Большой сальник	14,5	6,3	6,2
Легкие	56,3	11,0	34,4
Почки	29,1	9,5	15,6
Надпочечники	—	1,5	—
Поджелудочная железа	—	3,1	3,1
Костный мозг	—	3,1	3,1
Эпикард	27,5	31,7	18,7
Межжелудочковая перегородка	20,0	6,9	15,6
Миокард	30,9	—	12,5
Твердая мозговая оболочка	9,1	3,1	—
Мягкая мозговая оболочка	3,6	3,1	—
Ткань мозга	9,1	3,1	—
Геморрагическая пневмония	10,9	6,3	9,4
Геморрагический цистит, уретрит	—	3,1	—
Геморрагический катарально-гнойный холецистит	—	3,1	6,2
Жидкая кровь в желудке и кишечнике	65,4	31,7	18,1
Обширные кровоизлияния в:			
эндокарде левого желудочка	—	3,1	—
полушарии мозжечка	3,6	1,5	—
забрюшинной клетчатке	1,8	3,1	6,2
Отсутствие геморрагий	12	12,6	8,7

\* По данным патологоанатомического отделения клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина (зав. отделением канд. мед. наук Д. В. Комарова).

Известно, что массивная кровопотеря приводит к снижению кровотока в печени, развитию гипоксии и структурных изменений органа, накоплению в крови недоокисленных продуктов обмена, аммиака, развитию метаболического ацидоза. Поэтому кровотечение, возникающее в прекоматозном периоде болезни, рассматривают как фактор, усугубляющий печеночную недостаточность. Вместе с тем следует отметить, что у больных с тяжелой формой вирусного гепатита желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные сопутствующей патологией (например, язвенной болезнью), не сопровождалась развитием комы. Следовательно, массивные кровотечения можно расценивать лишь как один из компонентов, усугубляющих печеночную недостаточность, ускоряющих развитие печеночной комы, но не являющихся ее причинным фактором.

Развитие геморрагии преимущественно при тяжелой форме гепатита, их закономерное наличие у больных в периоде прекомы и печеночной комы, тотальное распространение кровоизлияний во внутренних органах, отмечаемое на аутопсии у погибших больных, позволяют рассматривать *геморрагический синдром как предвестник и характерный специфический признак ОПН*. Геморрагический синдром в виде массивных кровотечений можно рассматривать и как *осложнение печеночной комы*, являющееся непосредственной причиной смерти больных.

Причины, механизм развития геморрагии и их классификация при вирусном гепатите являются до настоящего времени предметом дискуссии.

Возможность развития множественных нарушений в системе гемостаза подтверждается результатами проведенного нами изучения коагулограмм больных с тяжелой формой вирусного гепатита, и в том числе больных, погибших вследствие развития печеночной комы. Данные коагулограмм больных вирусным гепатитом с наличием массивных кровотечений показывают, что причины их неоднозначны. Так, коагулограмма больных с желудочным кровотечением вследствие дефекта в желудке (язвенная болезнь либо «стероидная» язва) была близка к нормальной или же обнаруживала нерезко выраженные изменения, свойственные синдрому К-витаминной недостаточности (небольшое снижение протромбина, факторов V и VII крови).

Особую группу составляют кровотечения у больных вирусным гепатитом беременных женщин. Клинически у них отмечались маточные и желудочно-кишечные кровотечения, а на аутопсии

обнаружены кровоизлияния в различные органы, распространенный некроз и аутолиз паренхимы печени (ее масса 930 и 800 г). При повышенном фибринолизе (что наблюдается как при отягощенной беременности, так и при вирусном гепатите) у больных отмечалось снижение уровня факторов V, VII и протромбинового индекса. Обращает на себя внимание резкое снижение уровня фибриногена в крови, вплоть до нуля, что позволяет предполагать наличие синдрома ДВС. Аналогичные изменения в системе гемостаза обнаружены и у беременных с печеночной комой при остром жировом гепатозе — синдроме Шихена.

В рамках преимущественно синдрома ДВС описывают два основных механизма гемостаза и их нарушения: тромбоцитарно-сосудистый и коагуляционный.

В диагностике ДВС большое значение придается динамике показателей гемостаза; при этом необходимо исследовать количество тромбоцитов, уровень фибриногена, фибринолиз, продукты деградации фибриногена, тромбиновое время, антитромбин III и др. При общем синдроме ДВС отмечается снижение содержания большинства факторов свертывания, появляются продукты деградации фибриногена, антитромбин III снижается. Вместе с тем следует отметить ненадежность этих показателей для диагностики синдрома ДВС — снижение количества тромбоцитов может иметь по меньшей мере около десятка причин, а протромбиновый индекс и содержание фактора V могут резко уменьшаться вследствие диффузных некробиотических поражений гепатоцитов.

Наши данные, а также литературные сведения, свидетельствующие о значительном снижении не только  $\alpha$ -1-антитрипсина, но и  $\alpha$ -2-макроглобулина и активации калликреин-кининовой системы при острой печеночной недостаточности, позволяют предполагать их участие в повышении процессов фибринолиза, а также в изменениях проницаемости и резистентности сосудистой стенки, что имеет весьма важное значение в патогенезе геморрагического синдрома.

Вирусный гепатит с ОПН — качественно новое состояние, отличное от тяжелых форм болезни, от холестаза и нарушений функций печени иного генеза, и ввиду этого кровотечения, обусловленные различными поражениями печени, патогенетически неоднозначны. Морфологическим субстратом ОПН при вирусном гепатите являются диффузные дистрофические и некробиотические изменения печени с почти полной блокадой деятельности гепатоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы. Вследствие

этого истощается коагуляционный потенциал крови, уменьшается синтез факторов свертывания, активизируются ферменты протеолиза и фибринолиза, катастрофически снижается активность их ингибиторов (первый вариант). Реализация различных форм патологии гемостаза происходит при наличии гипокоагуляции — нарушений коагуляционного механизма гемостаза, что необходимо учитывать при разработке тактики лечения больных вирусным гепатитом с ОПН. Наряду с этим возможно развитие кровотечений из эрозий и язв желудка, развивающихся при ОПН и кортикостероидной терапии (второй вариант, нередко ятрогенный). Третий вариант желудочно-кишечного кровотечения может быть обусловлен дефектами варикозных вен пищевода и желудка, что наблюдается при хроническом гепатите в цирротическую стадию болезни. Наконец, возможны кровотечения при прогрессировании ДВС синдрома, что характерно при развитии бактериальных осложнений.

#### 6.4. Основные направления терапии

С учетом классификации ХГ и внесенных нами дополнений комплексная терапия заболевания должна учитывать степень активности патологического процесса, ведущего синдрома болезни, наличия признаков цирротической стадии и фазы вирусной инфекции (интеграции или репликации). При хроническом вирусном гепатите неуточненной этиологии выделяются фазы обострения и ремиссии.

Вместе с тем при учете многих параметров ХГ следует выделить ведущий критерий — *наличие вирусной репликации и степени ее выраженности при любой активности воспалительного процесса* (минимальная, слабо выраженная, умеренно и ярко выраженная).

Вирусная репликация — наиболее важный определяющий прогноз заболевания критерий, в особенности для назначения этиотропной терапии, в том числе и при минимальной активности патологического процесса по клиническим данным.

Приоритетное и лидирующее значение вирусной репликации, степени ее выраженности («вирусной нагрузки») для назначения этиотропных средств терапии и даже патогенетических не уменьшает, а, напротив, даже увеличивает роль базисной, стандартной терапии. Базисная терапия обязательна при любых синдромах и при любой степени активности патологического процесса: на этой

основе проводят специальные методы лечения, облегчающие состояние его здоровья и качество жизни.

При лечении ОПН широко используется метод управляемой гемодилюции. При проведении этого метода необходимо постоянно контролировать и регулировать баланс жидкости и электролитов и быстро устранять обнаруживаемые изменения.

При использовании метода так называемой стандартной терапии печеночной комы на основе управляемой гемодилюции среди лечебных средств особого внимания заслуживают такие препараты крови, как сывороточные альбумин и плазма.

*Сывороточный альбумин* — одно из лучших лечебных средств для больных с ОПН. Известно, что вследствие снижения функции печени значительно уменьшается содержание альбумина в организме, в результате чего снижается онкотическое давление, задерживается жидкость в тканях, уменьшается объем циркулирующей плазмы. Введение альбумина увеличивает объем циркулирующей плазмы за счет мобилизации тканевой жидкости: 1 г альбумина возвращает в сосудистое русло около 18 мл воды. В определенной мере с этим связано и диуретическое действие препарата. Способствуя переходу тканевой жидкости в сосудистое русло и удержанию ее там, повышая объем циркулирующей крови и плазмы, альбумин тем самым стабилизирует гемодинамику.

Важную роль играет альбумин в дезинтоксикации. Активно связывая токсические продукты метаболизма, альбумин способствует выделению их через почки. В условиях белковой недостаточности альбумин служит источником для синтеза белка органов и тканей, в том числе структурного белка печени, столь важного для ее регенерации.

Обладая выраженным антиагрегационным действием, альбумин не оказывает отрицательного влияния на микроциркуляцию: ингибируя плазмин, он уменьшает интенсивность фибринолиза. Весьма существенно, что он значительно усиливает антиагрегационный эффект низкомолекулярных плазмозаменителей. Учитывая это, мы применяли альбумин в сочетании с сорбитолом и маннитолом. Введение маннитола и его аналога сорбитола, оказывающего дезинтоксикационное, холекинетическое и диуретическое действие, положительно влияет на организм при вирусном гепатите.

Нашими клиническими наблюдениями был установлен терапевтический эффект альбумина в сочетании с глиатилином и маннитолом при ОПН. Альбумин применялся в виде 5—10 % раствора по 200—400 мл/сут внутривенно капельно, глиатилин в физиоло-

гическом растворе вводят внутривенно — 1000 мг/сут, и маннитол — 30 % раствор по 800 мл/сут. Препараты назначали одновременно с кортикостероидами, витаминами и другими средствами, используемыми в комплексной терапии.

Нашими исследованиями было показано, что внутривенное введение иммуноглобулина больным с ОПН оказывает иммуномодулирующее действие — повышает содержание и активность факторов иммунитета.

Целесообразно использование аминокислотно-солевых растворов, не содержащих метионин, триптофан, фенилаланин и тирозин, извращение обмена которых обычно отмечается при ОПН, что ведет к накоплению «фальшмедиаторов». Так, один из оптимальных растворов гепастерила А содержит: L-аргинин — 28,9 г/л; L-яблочную кислоту — 14,7 г/л; сорбит — 50 г/л;  $\text{Na}^+$  — 37 ммоль/л;  $\text{K}^+$  — 40 ммоль/л;  $\text{Cl}^-$  — 40 ммоль/л; аспарагин — 10 г/л; рибофлавин — 0,012 г/л; амид никотиновой кислоты — 0,100 г/л; пантотеновая кислота — 0,020 г/л; пиридоксина гидрохлорид — 0,80 г/л. Действие гепастерила А основывается на влиянии L-аргинина и L-яблочной кислоты на метаболизм.

Среди зарегистрированных лекарственных средств, применяемых в гепатологии, важное клиническое значение имеют препараты, содержащие янтарную кислоту в качестве основного компонента: хорошо известный клиницистам препарат «Реамберин» и новый комбинированный метаболический корректор «Ремаксол», представляющий собой композицию: янтарной кислоты — 5,28 г, рибоксина (инозина) — 2,0 г, метионина — 0,75 г, никотинамида — 0,25 г.

Янтарная кислота оказывает прямое модифицирующее воздействие на клеточный метаболизм. Благодаря этому активируется аэробный гликолиз, а в условиях гипоксии поддерживается интенсивность окислительных процессов и работа цикла Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечивается метаболизм глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной АОС, что способствует снижению активности аминотрансфераз.

Внутривенное введение цитохрома С больным с ОПН в суточной дозе 100 мг как в совокупности с кортикостероидами, так и без них давало хороший терапевтический эффект, поэтому имеются

основания рекомендовать его для широкого использования в клинической практике.

Принимая во внимание большое патогенетическое значение нейроэндокринных нарушений в патогенезе печеночной комы, перспективным, по-видимому, окажется применение метода искусственной гибернации для блокады нервной системы, подавления химических медиаторов, и прежде всего адренергической системы. Предполагается, что это позволит организму восстановить гомеостаз и окажется перспективным при лечении отека мозга (Покровский, Михайленко, 1997).

Заслуживают большого внимания наблюдения Н. Conn, M. Lieberthal (1983), G. Tuse (1983) о применении леводопа и карбидопа для лечения печеночной комы. Основанием для применения этих препаратов явились данные о том, что у больных с печеночной комой снижено образование в мозге таких медиаторов, как норадреналин и дофамин, и накапливаются «фальшмедиаторы» (фенилэтаноламин, октопамин). Они вытесняют норадреналин, нарушается поляризация клеточных мембран, что вызывает психические нарушения, ДОФА — предшественник норадреналина и дофамина — проходит через гематоэнцефалический барьер и повышает синтез в мозге катехоламинов. Наряду с этим леводопа сокращает транспорт фенилаланина и тирозина из кишечника, оказывает ингибирующий эффект на синтез серотонина, являющегося антагонистом норадреналина. Введение леводопы больным с печеночной комой улучшало биохимические показатели, у них прояснялось сознание.

Нами леводопа была использована в комплексе с другими средствами при лечении больных, находящихся в состоянии печеночной комы. Он вводился через зонд в желудок в суточной дозе 6—12 г (по 1,5—3 г каждые 6 ч). «Пробуждающий», но временный эффект препарата отмечен более чем у половины больных. Еще более перспективно использовать карбидопу в сочетании с леводопой.

Карбидопа — ингибитор периферической допадекарбокксилазы. В сочетании с леводопой способствует повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС. Является ингибитором периферической декарбоксилазы окситриптина — предшественника серотонина. Целесообразно применять с леводопой в соотношении 1 : 10.

Большое значение при лечении больных с развивающейся печеночной комой имеет снятие психомоторного возбуждения. Из препаратов, применяющихся для этой цели, заслуживают внимания те, которые не обладают гепатотоксическим действием. К их числу

следует отнести прежде всего оксибутират натрия (натриевая соль  $\gamma$ -оксимасляной кислоты — ГАМК). По своему химическому составу ГАМК близка к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте — веществу, принимающему активное участие в регуляции мозговой деятельности. ГАМК при внутривенном введении быстро проникает в ЦНС и оказывает седативное и миорелаксантное действие, вызывает сон и наркоз, повышает устойчивость тканей мозга и сердца к гипоксии (Машковский М. Д., 1984). Сон наступает через 10—15 мин после введения и длится 2—4 ч. Препарат не обладает гепатотоксическим действием и хорошо переносится больными. Взрослым больным ГАМК рекомендуется вводить по 50—120 мг/кг в виде 20 % раствора внутривенно медленно. Эту дозу при необходимости можно вводить повторно каждые 2—4 ч. Специальными экспериментальными исследованиями было показано, что применение ГАМК в сочетании с седуксеном при остром некрозе печени, не влияя на морфологическую характеристику некроза, способствовало выживанию животных. Перспективно, по данным J. Такака [et al.] (1980), использование для быстрой регенерации печени при фульминантном гепатите глюкагона (1 мг) в сочетании с инсулином (10 ЕД) в 500 мл 10 % раствора глюкозы.

Для подавления кишечной микрофлоры больным с ОПН рекомендуется вводить через рот плохо всасывающиеся антибиотики: мономицин, канамицин, неомицин в суточной дозе 2—4 г. M. Morgan [et al.] (1982) показали, что подавление кишечной аутофлоры хорошо обеспечивает применение перорально трихопола (метронидазола), тиберала и рифаксимины, которые воздействуют и на анаэробную флору, а также могут являться иммуномодуляторами. Возможен длительный, в течение нескольких месяцев, прием этих препаратов.

Наш опыт свидетельствует о целесообразности использования метронидазола, а также *лактолозы* для подавления активности гнилостной кишечной аутофлоры. Лактулоза — искусственный дисахарид, синтезированный путем соединения молекулы фруктозы с молекулой галактозы для стимуляции роста анаэробных лактобактерий в толстой кишке. Основные механизмы действия препарата связаны с ее метаболизмом: 1) лактулоза является синтетическим дисахаридом, который отсутствует в природе; 2) в тонкой кишке не имеется дисахаридазы для ее гидролиза, в связи с чем она не абсорбируется; 3) гидролиз лактулозы осуществляется бактериальными дисахаридазами в толстой кишке с продукцией короткоцепочечных карбоновых кислот алифатического (жирного) ряда

и различных газов. Лактулоза практически не всасывается в кишечнике. Достигая толстой кишки, лактулоза потребляется анаэробными лактобациллами, что резко усиливает их размножение и уменьшает число аммиак- и фенолобразующих бактерий. Поэтому лактулозу считают средством с антиэндетоксическим эффектом. В процессе потребления лактулозы лактобациллы образуют молочную и пировиноградную кислоты, которые увеличивают осмотическое давление в толстой кишке, что сопровождается увеличением объема содержимого толстой кишки и дает слабительный эффект. Лактулозу применяют по 15—30 мл в виде сиропа 3—4 раза в день на протяжении 10—30 и более дней. Использование лактулозы в комплексе с метронидазолом при печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени дает выраженный терапевтический эффект, снижая уровень гипераммониемии.

Весьма существенно введение высококалорийных средств для парентерального питания — *интралипида*, а также *глюкозы*. E. Christensen [et al.] (1984) рекомендуют для этого вводить внутривенно 20 % раствор глюкозы. Нами для *энтерального питания* использовался препарат *инфузолитол*.

Вирусный гепатит — общее инфекционное заболевание, при котором поражается в основном печень. Поэтому наиболее перспективны мероприятия, направленные на возбудитель болезни. Для воздействия на вирус предложено применение донорской плазмы и иммуноглобулиновых препаратов, содержащих антитела к вирусу гепатита В и к остальным антигенным детерминантам этого вируса. Наиболее широкое применение указанные гемопрепараты нашли для профилактики вертикальной передачи вируса гепатита В, в особенности в странах с высокой частотой носительства этого возбудителя. Однако были попытки использовать специфические плазму и иммуноглобулины с лечебной целью при тяжелых формах вирусного гепатита. Также рекомендуются введение метадоксила в физиологическом растворе внутривенно в дозе 600 мг/сут.

Метадоксил восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, обладает гепатопротекторным действием. Мембранстабилизирующий эффект метадоксила достигается за счет детоксикации токсичных продуктов из кишечника, а также поврежденных органов. Дезинтоксикационный механизм обусловлен активацией ферментов печени, что ускоряет процесс выведения токсических субстанций, предотвращает накопление триглицеридов в печени, препятствует образованию коллагена и фибронектина, что замедляет процесс формирования цирроза пе-

чени. Метадоксил нормализует работу головного мозга, улучшает память, снижает синдром энцефалопатии. Используется у больных с печеночной комой, внутривенно капельно в растворе Рингера или перорально при улучшении состояния в виде таблеток по 500 мг 2—3 раза в сутки, месяцами.

### Стратегия лечения печеночной энцефалопатии

Аммиак играет ключевую роль в патогенезе печеночной энцефалопатии. Следовательно, стратегия лечения печеночной энцефалопатии должна включать фармакотерапию, направленную на снижение концентрации аммиака в организме. Терапевтическая стратегия снижения уровня аммонийной интоксикации заключается в снижении продукции аммиака в кишечнике такими препаратами, как лактулоза, антибиотики или пробиотики, и обезвреживании аммиака перипортальными/перивенозными гепатоцитами и мышцами при действии фармпрепарата «HEPA-Merz» (рис. 6.2).

Выделяют ряд препаратов, снижающих концентрацию аммиака в организме:

— неабсорбируемые дисахариды, такие как лактулоза, которая помимо слабительного эффекта способна снижать продукцию аммиака кишечной флорой;

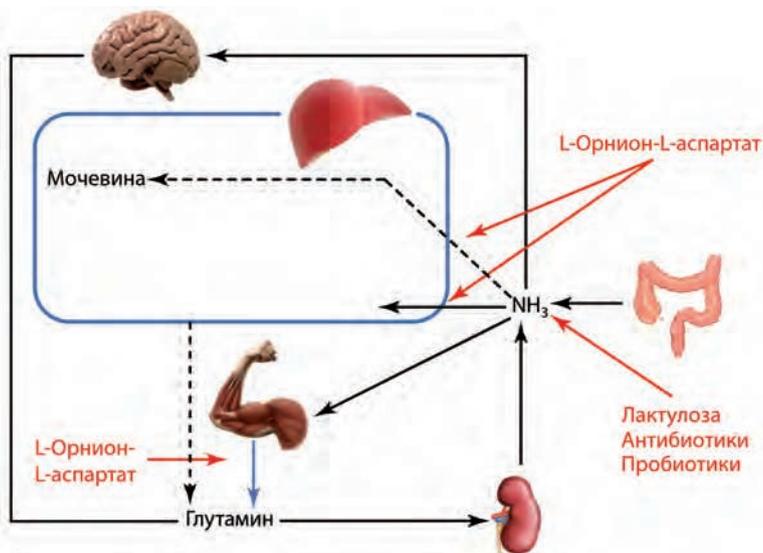


Рис. 6.2. Пути снижения уровня аммонийной интоксикации при использовании «HEPA-Merz» (L-орнитин-L-аспартат)

— неабсорбируемые антибиотики (неомицин), аминогликозиды (паромомицин), которые традиционно назначаются для подавления флоры в толстом кишечнике. Таким образом можно уменьшить продукцию аммиака кишечной флорой. Тем не менее эти антибиотики имеют серьезные побочные ототоксические и нефротоксические эффекты, поэтому они могут использоваться только ограниченное время.

В последние годы вместо аминогликозидов активно применяется антибиотик рифаксимин (Bass [et al.], 2010). Пробиотики также полезны для снижения продукции аммиака в толстом кишечнике. Кроме того, они снижают уровень эндотоксинов в крови и обладают противовоспалительными свойствами (Shukla [et al.], 2011).

Наиболее эффективными являются препарат L-орнитин-L-аспартат, повышающий метаболизм аммиака через цикл мочевины и синтез глутамина. L-орнитин-L-аспартат стимулирует детоксикацию аммиака путем активации фермента карбамоилфосфат синтазы, в результате чего увеличивается синтез мочевины. Назначение L-орнитин-L-аспартата достоверно снижает уровень аммонийной интоксикации (Staedt [et al.], 1993).

Атрофия мышц является характерным признаком цирроза печени. Показано использование эффекта «HEPA-Merz» для активации белоксинтезирующей системы в мышцах (Reynolds [et al.], 1999).

Варианты восстановительной терапии печеночной энцефалопатии после выхода пациента из состояния печеночной комы:

- лактулоза (пероральная доза 15—30 мл два раза в день);
- рифаксимин (пероральная доза 550 мг два раза в день);
- препараты цинка (сульфат цинка или ацетат цинка, пероральная доза 600 мг);
- бромкриптин (пероральная доза 15—60 мг в день);
- бензоат натрия (пероральная доза 5 г два раза в день);
- L-орнитин-L-аспартат (пероральная доза 6 г три раза в день);
- овощная диета;
- аминокислоты с разветвленной цепью;
- антибиотики: ванкомицин (250 мг 4 раза в день) или метронидазол (400 мг 2 раза в день).

Стратегия лечения печеночной энцефалопатии приведена в табл. 6.10.

## Стратегия лечения печеночной энцефалопатии

Исключить другие причины энцефалопатии	Гипоксия Гиперкапния Ацидоз Уремия Изменения уровней электролитов Инсульт (постиктальная спутанность сознания) Белая горячка Повышенная чувствительность ЦНС к препаратам* Синдром Вернике — Корсакова Внутримозговое кровоизлияние ЦНС сепсис Отек мозга и/или внутричерепная гипертензия* Гипогликемия* Поджелудочная энцефалопатия Наркотическое опьянение
Определить причины развития печеночной энцефалопатии	Сепсис Желудочно-кишечные кровотечения Запор Превышение суточного потребления белка Обезвоживание ЦНС-активные препараты Гипокалиемия и/или алкалоз Несоблюдение приема лактулозы До анестезии Непроходимость кишечника Уремия Наложение травмы печени Развитие ГЦК
Инициировать лечение печеночной энцефалопатии	Лактулоза, пероральная доза 15—30 мл два раза в день Рифаксимин, пероральная доза 550 мг два раза в день Неомидин, пероральная доза 500 мг четыре раза ежедневно (использование высоких доз с осторожностью) Метронидазол, пероральная доза 250 мг четыре раза в день (рекомендуется только в краткосрочной перспективе) Ванкомицин, пероральная доза 250 мг четыре раза в сутки Бензоат натрия, пероральная доза 5 г два раза в день (не утвержден для использования в США) Флумазенил, внутривенная инъекция от 1 до 3 мг (потенциально эффективный, но очень короткий срок действия) L-орнитин-L-аспартат, пероральная доза 6 г три раза в день

\* Наблюдается преимущественно у больных с острой печеночной недостаточностью.

## 6.5. Специальные методы лечения острой печеночной недостаточности (печеночной комы)

В число специальных методов лечения больных с гепатоцеребральной недостаточностью включают: перманентную артериализацию портальной крови путем наложения экстракорпорального шунта между пупочной веной и лучевой артерией, обменное переливание крови, плазмаферез, краниocereбральную гипотермию, перекрестное кровообращение, гемодиализ и перитонеальный диализ, экстракорпоральное подключение гомо- и гетеропечени, гемосорбцию, трансплантацию печени.

Из специальных методов лечения гепатоцеребральной недостаточности заслуживает внимания плазмаферез — обменное переливание плазмы и перекрестное кровообращение. Результаты использования плазмафереза свидетельствуют об определенной терапевтической эффективности такого метода лечения при условии использования шадящих фильтров.

Многообещающим методом терапии гепатоцеребральной недостаточности у больных с циррозом печени может оказаться трансплантация печени.

К перспективным методам лечения печеночной комы относят гипербарическую оксигенотерапию, применение которой усиливает биоэнергетические процессы, улучшает кровообращение печени и мозга, активизирует аммиаксвязывающие реакции, восстанавливает функцию мозговых клеток. Метод гипербарической оксигенотерапии, по сравнению с обычной оксигенотерапией, имеет ряд преимуществ в связи с тем, что компенсирует любую форму кислородной недостаточности, способствует ликвидации циркуляторной и гемической гипоксии печени и мозга, улучшая тем самым энергетические и регенераторные процессы в митохондриях гепатоцитов и уменьшая отек мозга. Наличие многочисленных способов реанимации и интенсивной терапии ОПН свидетельствует о необходимости их дифференцированного использования с учетом осложнений (кровотечение, отек мозга, отек легких, сепсис). Следует также учитывать, что реанимационные меры при печеночной коме с помощью временного органозамещения, перекрестного кровообращения могут привести к развитию так называемой постреанимационной болезни, которая требует своеобразного лечения, направленного на коррекцию всех видов обмена.

## ***Результаты использования гемосорбции в терапии ОПН***

Метод экстракорпоральной перфузии крови через колонки с активированным углем или ионообменными смолами с целью удаления токсических метаболитов — гемосорбция или гемоперфузия — получает все более широкое применение в клинической практике как один из перспективных видов дезинтоксикационной терапии.

### *Обменные переливания крови (совместно с Б. В. Стуковым)*

Одним из наиболее широко используемых методов лечения печеночной недостаточности являются обменные переливания крови, цель которых состоит в частичном удалении крови больного и замене ее таким же или несколько большим количеством донорской крови. Обменными переливаниями достигаются очистка организма от циркулирующих в крови токсических веществ и восполнение ее субстратами, не синтезируемыми поврежденной печенью. Введение донорской крови дает гемостатический и стимулирующий эффект. В последние годы с помощью радиоизотопных методов исследования показано, что введенные с кровью белки, в том числе иммуноглобулины, а также эритроциты длительно сохраняются в организме реципиента, что позволяет рассматривать переливание крови как трансплантацию жидкой ткани (Шевченко Ю. С., 2004).

Для обменных переливаний используется свежечитратная и гепаринизированная кровь. Свежечитратная кровь отличается от длительно консервированной сохранением основных биологических свойств. При хранении крови более 24 ч в ней разрушаются витамины и гормоны, снижаются число тромбоцитов и содержание факторов свертывания, повышаются фибринолитическая активность и уровень аммиака.

В нашей клинике были изучены результаты использования свежечитратной и гепаринизированной крови (Стуков, Рахманова, 1991). Обменные переливания крови производились в качестве дополнения к стандартной терапии (большие дозы кортикостероидов, ингибиторы протеолитических ферментов, дезинтоксикационные растворы, альбумин, витамины, препараты калия, антибиотики и при необходимости леводопа). Использовалась свежечитратная кровь, полученная со станции переливания крови, со сроком хранения не более 2 ч.

Весьма существенен вопрос о количестве крови, используемой для обменных переливаний. При тотальном замещении рекомендуется вливать 10—15 л. Однако в клинической практике это трудноосуществимо. По данным литературы, количество крови, используемое для обменных переливаний, весьма различно: от 250 мл до 6 л.

В нашей практике при обменных переливаниях потреблялось от 500 мл до 5 л донорской крови. При этом оказалось, что наиболее целесообразно обменно заменять 0,5—1,5 л крови больного донорской кровью. При таком количестве крови не отмечалось выраженных гемодинамических нарушений, уменьшалась опасность цитратной интоксикации, не наблюдалось «синдрома массивных трансфузий».

Обменные переливания крови мы повторяли от 2 до 5 раз, производя их ежедневно или через день, в зависимости от состояния больного.

После обменных переливаний крови у больных наступало отчетливое улучшение в течении болезни. Симптомы энцефалопатии смягчались, а у некоторых больных исчезали, больные переставали испытывать чувство «провала в пропасть», головокружение исчезало или отмечалось только при перемене положения тела, улучшался сон. Тремор, как правило, после переливаний не выявлялся. Тошнота и рвота исчезали либо уменьшались в своей интенсивности. Печень увеличивалась в размерах, а желтуха становилась менее выраженной.

Объективными показателями терапевтической эффективности обменных переливаний крови являлись результаты биохимических исследований. У выздоровевших больных было выявлено отчетливое положительное влияние переливаний крови на выраженность гиперферментемии, гипербилирубинемии и показатели сулемового титра. Протромбиновый индекс возрастал после первого переливания крови и был в пределах нормы через 5—7 дней после окончания переливаний.

У наблюдавшихся нами больных, которым производились обменные переливания крови с использованием больших количеств свежеситратной крови (4,5—5 л), в единичных случаях отмечены гемодинамические нарушения (тахикардия, снижение артериального давления), биохимические показатели при этом не улучшались. Такую реакцию можно рассматривать как слабовыраженный синдром массивных трансфузий либо как проявление нитратной интоксикации. Гемодинамические нарушения удавалось быстро ликвидировать, уменьшая скорость переливания крови. При об-

менных переливаниях в количестве не более 2 л крови в сутки осложнений не наблюдалось, за исключением пирогенной реакции у  $\frac{1}{3}$  больных — повышения спустя 2—6 ч после окончания переливания температуры тела до 38 °С. После введения общепринятых жаропонижающих средств температура тела снижалась до нормальной. Температурная реакция после гемотрансфузий не наблюдалась у больных с летальным исходом даже в прекоматозном периоде, что, видимо, связано с изменением реактивности организма. Это наблюдение может иметь определенное прогностическое значение. Диурез больных обеих групп был примерно одинаковым. Отрицательного влияния переливания на форменные элементы крови и содержание фибриногена также не выявлено.

В периоде развернутой картины печеночной комы включение в комплекс лечебных средств переливаний свежечитратной крови было недостаточно эффективным.

Учитывая вышеизложенное, была проанализирована терапевтическая эффективность обменных переливаний крови, проведенных в прекоматозном периоде заболевания. При этом в качестве информативного критерия эффективности использовались данные о частоте развития печеночной комы в сравниваемых группах. Принимали во внимание стадию заболевания в периоде обменных переливаний крови.

Установлено, что у пациентов, которым в комплексе терапии проводились обменные переливания крови, переход прекомы в кому отмечался более чем в 2 раза реже по сравнению с пациентами, которым назначалась только стандартная терапия (21 и 45 % соответственно).

Итак, применение обменных переливаний свежечитратной крови в комплексном лечении ОПН оказалось по клинико-биохимическим данным эффективным. При этом методе лечения у больных сравнительно быстро исчезали симптомы энцефалопатии, смягчались проявления диспепсического синдрома и уменьшалась интенсивность желтухи. Отчетливое влияние переливания крови оказывали на динамику биохимических показателей. Важно отметить также, что после обменных переливаний крови не отмечалось развития гипокалиемического алкалоза. Данный метод можно даже рекомендовать как способ коррекции гипокалиемического алкалоза — этого трудно поддающегося терапии состояния у больных вирусным гепатитом. Наиболее убедительным доказательством эффективности переливания крови является тот факт, что частота перехода из прекоматозного состояния в коматозное у больных, ко-

торым проводились гемотрансфузии, была меньше, чем у больных, которым применялась «стандартная» терапия, поэтому обменные переливания крови можно рекомендовать к применению на ранних стадиях ОПН, в прекоматозных состояниях.

В сложных ситуациях, возникающих в клинической практике, когда исчерпаны терапевтические возможности, а у больных неуклонно прогрессирует печеночная недостаточность с развитием печеночной комы, с массивным желудочно-кишечным кровотечением, оправданным является стремление врача использовать способы лечения, обладающие большой терапевтической активностью. Мы имеем в виду обменные переливания свежегепаринизированной крови.

Необходимо отметить, что обязательными компонентами лечения являлись систематические промывания желудка и кишечника, способствующие удалению токсинов, образующихся при распаде аспирированной крови и являющихся одной из причин прогрессирующей гипераммониемии.

Приведем одно из последних наших наблюдений.

Больной А. К., 20 лет, поступил в больницу № 30 им. С. П. Боткина 18.06.01 с диагнозом: «Вирусный гепатит, тяжелая форма». С 18 января по 9 февраля находился на лечении по месту жительства (Азербайджан), где получал лечение преднизолоном, тетрациклином, гемодезом, метилтестостероном в связи с наличием хронического вирусного гепатита, холестатической формы заболевания. Из-за отсутствия улучшения с 3.02 находился на лечении в инфекционном отделении больницы г. Баку, где получал длительно преднизолон, дексаметазон, ретаболил, белковые препараты. Максимальный билирубин — 253 мкмоль/л (прямой 146 мкмоль/л), АЛТ 1,8 ммоль/ч · л, маркеры гепатитов В и С не обнаружены. 30.03 выписан с улучшением, билирубин — 24,6 мкмоль/л. До заболевания был здоров, лечил в поликлинике зубы.

5 июня вновь госпитализирован в инфекционное отделение г. Баку с диагнозом: «Вирусный гепатит В, обострение». 14.06 выписан из больницы с билирубином 66 мкмоль/л.

В связи с ухудшением состояния 18.06 по договоренности госпитализирован в больницу № 30 им. С. П. Боткина в тяжелом состоянии с ярко выраженной желтухой (билирубин 456 мкмоль/л, АЛТ 1377 Е/л, тимоловая проба 10 ед.) с выраженным диспепсическим синдромом, небольшим кожным зудом. Содержание билирубина в сыворотке крови имело тенденцию к нарастанию, и максимальное значение достигало 633,5 мкмоль/л, АЛТ сохранялась повышенной в течение 4 нед. в пределах 650—490 Е/л. Отмечался субфебрилитет, патологическая

моча (белок, эритроциты, цилиндры, плоский эпителий) и повышенное артериальное давление (180/90 мм рт. ст. максимальное).

С поступления в больницу № 30 им. С. П. Боткина отмечались низкий протромбиновый индекс (60 % и ниже), жалобы на головную боль, тошноту, кровоточивость в местах инъекций. С 22.06 (5-й день пребывания в больнице Боткина) развилась неукротимая рвота, ПТИ 53 %, печень, которая ранее пальпировалась на 3 см ниже реберной дуги, уменьшилась в размерах и стала пальпироваться на 1,5 см ниже реберной дуги. С 24.06 ПТИ 40 %, жалобы на резкую слабость, повторную рвоту, головную боль, наблюдается реаниматологом. В этот день отмечено появление печеночного запаха, резко выраженного, ощущаемого при входе в палату. Печень пальпировалась на уровне реберной дуги, постоянная тошнота, головная боль, хлопающий тремор кистей рук. Установлен диагноз острой печеночной недостаточности, прекома I—II.

26.06 острая печеночная недостаточность прогрессирует — прекома II, с 27.06 больной находится в печеночной коме, печень не пальпируется, перкуторно определяется с V по VII межреберье, в последующие дни отмечается пустота правого подреберья, глубокая кома, арефлексия, не глотает, дыхание затруднено, в связи с чем взят на ИВЛ. Содержание общего билирубина в период печеночной комы 464 мкмоль/л, прямого — 264, непрямого — 198 мкмоль/л, фибриногена — 1,3 г/л, АЛТ — 893 Е/л, АСТ — 868 Е/л, мочевины — 2,9, креатинина — 0,04, протромбиновый индекс — 53 %. Тромбоциты — 168, РН — 7,59; ВЕ — +4,9;  $p\text{CO}_2$  — 25,4,  $p\text{O}_2$  — 127,9.

Больной с 27.06 по 9.07 (в течение 13 дней) находился в состоянии глубокой печеночной комы, из них 6 дней на управляемой вентиляции легких, с зондовым кормлением — 7 дней, с катетеризацией крупных венозных стволов, интенсивным наблюдением и реанимационными мероприятиями в присутствии родителей. Больному осуществлялась катетеризация мочевого пузыря.

В течение 10 дней получал преднизолон внутривенно, в первые 5 дней в дозе 210—300 мг/сут, в последующие дни по 60 мг в связи с отсутствием эффекта и далее преднизолон был отменен.

В период печеночной комы ежедневно проводилась сифонная клизма, дробное питание через зонд (индивидуальный стол 5), получал альбумин и плазму, было сделано 8 обменных переливаний крови с использованием глюгесцира в качестве консерванта. Больной получил 8 сеансов плазмообмена по 1600 мл плазмы больного на плазму донора.

Больной получал антибиотики: клафоран 2 г в сутки, в последующем меропонем 2 г в сутки, цефабид по 2 г в сутки, трихопол (метронидазол) через зонд, витамины, контрикал, в связи с наличием грибковых высыпаний на слизистой полости рта больной получал флукона-

зол по 400 мг внутривенно. Находился на управляемой гемодилюции, получал лактулозу по 30,0 мл 3 раза ежедневно через зонд. В связи с развитием правосторонней долевой пневмонии наряду с антибиотиками получал иммуноглобулин внутривенно по 25 мл ежедневно № 5.

С 28.07 получал роферон по 3 млн подкожно ежедневно в первые 2 нед., в последующем через день до 08.08. После отмены роферона назначен индуктор интерферона — циклоферон.

После выхода из печеночной комы в конце июля — первых числах августа сохраняется яркая желтуха при АЛТ 59—100 Е/л, билирубин составляет 577 мкмоль/л, сохраняется субфебрилитет, патологическая моча, в связи с чем больной получает ципрофлоксацин и ему назначен короткий курс преднизолона внутривенно по 180 мг с постепенным снижением дозы.

**Д и а г н о з:** «Хронический вирусный гепатит В и С, с суперинфицированием в период последнего обострения, сопровождающимся подъемом трансаминазы и выраженной гипербилирубинемией».

Диагноз подтвержден морфологически и иммунофлюоресцентным методом. В пунктате печени: активно текущее обострение хронического вирусного гепатита с элементами аннулярного склерозирования, морфологически сходный с гепатитом В, обострение обусловлено острой вирусной наслойкой — D (патологоанатом Н. Куликова).

**З а к л ю ч е н и е:** у больного с хроническим вирусным гепатитом, сформировавшимся за период наблюдения с января 2001 г. (7 мес.), имеет место обострение заболевания, обусловленное дополнительной вирусной инфекцией, вероятнее всего HDV. Заболевание протекало по смешанному варианту с синдромами цитолиза и холестаза. С 27.06 по 9.07 — острая печеночная недостаточность, печеночная кома II (13 сут). Для благоприятного течения глубокой печеночной комы (печеночный запах, «пустота» правого подреберья, геморрагический синдром, арефлексия) существенное значение имела быстрая отмена преднизолона в связи с угрозой желудочного кровотечения, регулярная санация кишечника с помощью сифонных клизм и введения через желудочный зонд метрагила, противовирусная терапия большими дозами интерферонов, лечение бактериально-микотических осложнений (долевой пневмонии и системного кандидоза). Наряду с интерферонотерапией решающую роль для благоприятного исхода печеночной комы имели плазмообмен и обменные переливания крови. Следует отметить также дополнительный эффект от искусственной вентиляции легких для благоприятного исхода заболевания, а также от тщательного ухода и интенсивного наблюдения за больным родителями.

Приведенное наблюдение свидетельствует о возможности лечения больных с глубокой печеночной комой при использовании про-

тивовирусных препаратов, обменных переливаний крови, а также при условии творческого подхода и оптимизма, несмотря на отсутствие эффекта от лечения на протяжении длительного времени.

При диспансерном наблюдении за выздоровевшими больными, которым проводились обменные переливания крови, было отмечено полное сохранение трудоспособности всех без исключения больных без перемены профессии. Ни у одного больного не наблюдалось обострения, а также формирования хронического гепатита. На основании многократных обследований, как клинических, так и лабораторных, констатировано восстановление функции печени за 1—2-летний сроки наблюдений.

Суммируя приведенные данные, можно прийти к заключению об эффективности обменных переливаний крови в комплексе стандартных средств интенсивной терапии на ранних стадиях ОПН. Обменные переливания свежесцитратной, а также стабилизированной глюгициром или гепарином крови следует отнести к перспективным способам лечения больных, находящихся в состоянии как прекомы, так и печеночной комы.

### *Перфузия пластов гетеропечени*

Одним из вариантов в комплексе реанимационных мер при ОПН может явиться перфузия донорской печени. Но отсутствие в нужный момент подходящего донора заставило идти по другому пути: для временного замещения функции пораженного органа пациента стали использовать изолированную печень животного. Многочисленные эксперименты на обезьянах, собаках, свиньях, баранах, кошках показали, что лучше всего функционирует печень обезьян и свиней — на протяжении 6 ч перфузии ее кровью другого вида. Изолированная печень активно захватывает из крови больного билирубин, а также ионы аммония и другие токсические соединения. Антитела к гетеропечени образуются к 4-й неделе, поэтому возможны повторные подключения на протяжении первых 2—3 нед.

Появившиеся в последние годы сообщения об использовании при ОПН в эксперименте технически более простого метода — экстракорпоральной перфузии суспензий и пластов гетеропечени — явились основанием для использования этого способа в лечении больных. Метод экстракорпоральной перфузии пластов гетеропечени был включен нами в комплексное лечение шести больных вирусным гепатитом, осложненным развитием ОПН (всего 9 раз). Больные были в возрасте от 28 до 53 лет. У трех из них

был острый вирусный гепатит В, у остальных — хронический, в стадии формирующегося цирроза печени. Развитие ОПН (прекома) наблюдалось в первые дни поступления больных в стационар (резкая слабость, сонливость, головокружение, чувство «провала в пропасть», рвотные массы цвета кофейной гущи, печеночный запах изо рта, сокращение печени). Двое больных в период подключения пластов гетеропечени находились в состоянии печеночной комы. Билирубин крови у наблюдавшихся больных в среднем составил 458,4 мкмоль/л, активность АЛТ 18,4 ммоль/(ч · л), сулемовый титр 1,18 мл, протромбиновый индекс 35,2 %.

Всем больным проводилось комплексное лечение, включающее диету, дезинтоксикационные растворы, альбумин, кортикостероиды (90—240 мг преднизолона в сутки), витамины, антибиотики и другие обычно используемые средства. Трем больным производились обменные переливания крови (1,5—2 л на сеанс). Нарастание симптомов ОПН на фоне интенсивной терапии, а также отсутствие свежеситратной одноклеточной крови явились основанием для экстракорпоральной перфузии пластов свиной печени (подключение гетеропечени производилось совместно с А. М. Грановым и А. Е. Борисовым по методике авторов).

Забор печени у животного осуществлялся сразу после лапаротомии. Печень отсекалась от связочного аппарата и сосудов, разрезалась на пласты толщиной 2—3 мм, которые отмывались от крови 3—4 л раствора Рингера — Локка. Эта операция длилась около 10—15 мин. Затем 300—400 г пластов печени помещались в перфузионную камеру объемом 500—700 мл, заполненную свежеситратной кровью или плазмой. Камера соединялась с артериовенозным шунтом больного, наложенным в нижней трети предплечья. Перфузия осуществлялась с помощью роликового насоса со скоростью 148 или 240 мл/мин и в одном случае — самотеком крови из лучевой артерии. Длительность перфузии составляла от 40 до 220 мин. Четырём больным производилось однократное подключение перфузионной камеры с пластами гетеропечени, одной больной — двукратно и еще одной — трехкратно.

Специальными исследованиями было показано, что функциональная способность пластов печени, помещенных в камеру, сохранялась в условиях нормотермии 1—1,5 ч, а при умеренной гипотермии (заполнение камеры раствором температуры + 8 °С) — до трех часов. В процессе экстракорпоральной перфузии пластов гетеропечени производилось систематическое мониторное наблюдение за гемодинамическими показателями, после окончания про-

цедуры и на следующие сутки у больных определялся комплекс биохимических показателей (билирубин, активность ферментов, протромбиновый индекс).

Данные клинических наблюдений и биохимических исследований свидетельствуют об определенной терапевтической эффективности этого метода. У всех больных после перфузии отмечалось улучшение самочувствия и биохимических показателей, однако у большинства из них оно было временным. Двое больных в состоянии печеночной комы, которым этот метод был применен, после непродолжительного улучшения (оживление рефлексов, увеличение протромбинового индекса) умерли. У больного с признаками начальной стадии печеночной комы отмечено улучшение состояния на протяжении 7 сут после перфузии. На 8-е сутки у него развились массивное кровотечение, и он скончался. У больной, находящейся в периоде подключения пластов гетеропечени в состоянии прекомы II (сопор, рвота, рвотные массы цвета кофейной гущи, протромбиновый индекс 24 %), после этой процедуры отмечалось значительное уменьшение симптомов энцефалопатии при улучшении биохимических показателей. Однако спустя 7 сут после перфузии у нее развилось неконтролируемое желудочно-кишечное кровотечение, от которого она погибла. И наконец, у двух больных отмечалось стойкое улучшение состояния, и они выздоровели. Одна из них — больная 46 лет (вирусный гепатит В) — за 2 мес. до заболевания была подвергнута мастэктомии, во время которой ей проводились переливания крови. В связи с тяжелым течением болезни и выраженными симптомами энцефалопатии, значительно измененными биохимическими показателями (билирубин 458,4 мкмоль/л; активность АЛТ 23,2 ммоль/(ч · л); протромбиновый индекс 48 %; количество ионов аммония в крови 66,84 мкмоль/л), получала без эффекта кортикостероиды (преднизолон по 120 мг в сутки) и другие общепринятые лечебные средства. После проведения процедуры перфузии пластов гетеропечени и двух последующих обменных переливаний крови отмечалось стойкое улучшение клинико-биохимических показателей.

У другой больной 37 лет с тяжелым вирусным гепатитом, осложненным ОПН (прекома II), перфузия пластов гетеропечени производилась дважды. После первого подключения гетеропечени отмечалось временное улучшение состояния и после второго — стойкое, с последующим выздоровлением. Следует отметить, что и этой больной проводились повторные обменные переливания крови как в периоде подключения гетеропечени, так и после него.

Анализ биохимических показателей (табл. 6.11) у наблюдавшихся нами больных свидетельствует о том, что перфузия пластов гетеропечени оказывает положительное влияние на многие из них. Непосредственно после перфузии снижается содержание билирубина и ионов аммония в крови, повышается протромбиновый индекс. Особо перспективно использование этого метода при длительной ОПН, что отмечается при подостром и хроническом активном гепатите. Существенно, что после этой процедуры наблюдается тенденция к нормализации содержания калия в плазме крови, что весьма важно в условиях массивной кортикостероидной терапии. Для оценки метода следует также отметить, что он не оказывает отрицательных влияний на гемодинамические показатели и осложнений не вызывает.

Таблица 6.11

**Средние биохимические показатели у больных гепатитом до и после перфузии пластов гетеропечени**

Показатель	Норма	До перфузии	После перфузии
Билирубин, мкмоль/л	1,7—18,0	458,4	275,4
Сулемовый титр, мл	1,8—2,2	1,18	1,37
Активность АЛТ, ммоль/(ч · л)	0,18—0,8	28,4	10,8
Мочевина, ммоль/л	3,2—4,6	2,74	2,89
Ионы аммония, мкмоль/л	6,0—4,0	60,84	53,4
Калий в плазме, ммоль/л	4—5	3,6	4,08
Натрий в плазме, ммоль/л	145—155	148,0	166,6
Протромбиновый индекс, %	80—100	35,2	49,5
РН	7,35—7,45	7,36	7,41

В комплексной терапии больных хроническим активным гепатитом с циррозом печени, наряду с перфузией пластов гетеропечени, весьма перспективными оказались и другие специальные методы лечения, выполняемые в условиях хирургического отделения.

Весьма эффективным способом в лечении подострого и хронического гепатита с ОПН и бактериальными осложнениями являлось ультрафиолетовое облучение крови.

Таким образом, перфузия пластов гетеропечени, а также в перспективе — селезенки и другие специальные способы лечения в комплексной терапии больных подострым и хроническим активным гепатитом с циррозом печени являются дополнитель-

ными методами, оказывающими положительное влияние на клинические показатели и биохимические параметры при условии их применения на ранних стадиях развития ОПН (прекома I). Развитие метода перфузии пластов гетеропечени требует особого подхода и с разработкой специальных методов лечения как одного из самых перспективных направлений гепатологии с использованием вместо дорогостоящей аппаратуры доступных методов лечения.

Основой лечения острой печеночной недостаточности у больных с цирротической стадией заболевания и резистентным асцитом является экстракорпоральная детоксикация, асцитосорбция с реинфузией детоксированной асцитической жидкости, рекомендуются асцито- и лимфосорбции, что описано в предыдущей главе. Безусловно, показаны все ранее перечисленные препараты, включая противовирусные, ибо активность вируса отмечается вплоть до смерти больного.

#### **6.6. Восстановительное лечение больных с печеночной недостаточностью**

Вопросы реабилитации больных вирусным гепатитом разработаны в настоящее время в определенной мере для некоторых контингентов населения (Лобзин [и др.], 1991; 1997). Нами была организована система этапного лечения, имеющая цель реабилитировать больных с тяжелыми формами вирусного гепатита и ОПН, вернуть их в общество и к общественно полезному труду. Лечение больных проводилось в отделении интенсивной терапии инфекционной больницы, отделении восстановительного лечения, в консультативно-диагностическом центре поликлиники. В отделение интенсивной терапии больные вирусным гепатитом с ОПН поступали либо непосредственно из приемного покоя, либо из отделений больницы. Им проводилось комплексное этиотропное и патогенетическое лечение, включая использование больших доз интерферона и ламивудина.

Следующим важным этапом терапии больных тяжелым вирусным гепатитом являлось восстановительное лечение. После выхода из критического состояния они переводились в отделение восстановительного лечения, находящееся вблизи отделения интенсивной терапии. Показанием к переводу служило купирование признаков ОПН. Общее состояние больных, переводимых в палаты восстановительного лечения, соответствовало среднетяжелому.

Больным уменьшался объем терапии с постепенным переходом на пероральное применение лекарственных средств, преимущественно общеукрепляющих и стимулирующих; расширялись режим и диета, назначались физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика. Выписка из стационара производилась в соответствии с общепринятыми правилами. Дальнейшее наблюдение переболевших проводилось в кабинете диспансеризации клиники. Однако необходимость консультативного решения совместно с другими специалистами (хирургами, гинекологами, гематологами, физиотерапевтами, психоневрологами и др.) вопросов реабилитации вследствие сопутствующей патологии, осложнений гепатита, последствий интенсивной терапии и т. п. явилась причиной диспансеризации таких больных в поликлинике.

Научно-организационные основы диспансеризации включают обязательное наличие поликлинической высококвалифицированной специализированной помощи населению, что перспективно осуществлять в условиях консультативно-диагностических поликлиник.

Результаты диспансерного наблюдения свидетельствуют о том, что восстановление функции печени у таких больных — процесс длительный. В течение 1,5—2 лет после выписки из стационара у больных отмечались гепатомегалия, эпизодическая гиперферментемия, астеновегетативный синдром, дискинезии желчных путей, холецистит. У 26 из 158 наблюдавшихся нами на протяжении 6 лет реконвалесцентов после тяжелой формы гепатита зарегистрировано развитие хронического гепатита (табл. 6.12).

*Таблица 6.12*

**Результаты отдаленных наблюдений за больными вирусным гепатитом, лечившимися в отделении интенсивной терапии**

Отдаленные характеристики состояния больных	Общее количество больных (158 чел.), %	Вирусный гепатит С, В и D (110 чел.)	Неверифицированный вирусный гепатит (48 чел.)
Выздоровление	47,7	42,2	45,9
Остаточные явления	21,1	24,4	26,3
Хронический персистирующий гепатит	7,8	8,9	4,9
Хронический активный гепатит	8,7	15,6	4,9
Поражение желчных путей	14,8	8,8	18,0

Особого освещения требует вопрос о частоте развития хронического гепатита после вирусного гепатита с ОПН, ибо он не может считаться достаточно изученным, поскольку проведенные до сих пор исследования основывались на казуистических, единичных наблюдениях, и результаты их были неоднозначны. Другой причиной, затрудняющей освещение этого вопроса, является отсутствие дифференцированного подхода к определению форм вирусного гепатита с ОПН, а также отграничение от них тяжелой формы заболевания. Как мы уже отмечали, суммарно из 158 больных, лечившихся в отделении интенсивной терапии, хронический гепатит зарегистрирован у 26 чел. (16,5 %).

Дополнительно нами была изучена частота развития хронического гепатита у больных вирусным гепатитом с ОПН различных стадий, в том числе и у 8 больных, находившихся в глубокой печеночной коме. Наблюдения за результатами этапного лечения, включающего комплекс реабилитационных мероприятий у данной группы больных, были проведены в течение 6 лет. Для обследования больных и переболевших использовались динамическое клинко-биохимическое, электрофизиологическое (рео- и эхогепатография), а также прижизненное морфологическое (биопсия печени) исследования. Диагноз «хронический гепатит» устанавливался на основе известных клинко-биохимических и морфологических критериев.

При отдаленных наблюдениях за переболевшими молниеносным вирусным гепатитом только у одного (6,7 %) впоследствии диагностирован хронический гепатит со слабо выраженной активностью.

Особо следует остановиться на результатах диспансерного наблюдения, проведенного за 6 больными с вирусным гепатитом В и печеночной комой. В течение года после выписки этих больных из стационара у них сохранялись гепатомегалия, тупая ноющая боль в правом подреберье, диспепсические симптомы, периодически умеренная гиперферментемия, небольшое повышение содержания прямого билирубина, снижение уровня альбуминов. Двое из 6 реконвалесцентов были направлены повторно в стационар с диагнозом «обострение вирусного гепатита», который затем был отменен, и установлена дискинезия желчных путей и позже — калькулезный холецистит. Спустя 1 год у двух больных и 2—3 года — у остальных четырех констатируется клиническое выздоровление при полной нормализации биохимических показателей. Они продолжали работу по прежней профессии (водитель троллейбуса, мастер-парикмахер, электромонтер, библиограф и др.), и дальнейшее наблюдение за ними позволило подтвердить вывод об их выздоровлении.

Отмечено также несколько большее число лиц с остаточными явлениями перенесенного заболевания после острого и подострого вирусного гепатита с ОПН.

Необходимо подчеркнуть, что клиническая картина хронического гепатита вне обострения у больных, наблюдаемых в поликлинике, по нашим данным, нередко была стертой. Выяснилось наличие у больных субъективных ощущений астеновегетативного и диспепсического характера, реже отмечались геморрагические проявления (упорная кровоточивость десен, иногда носовые кровотечения). При объективном обследовании чаще наблюдалась изолированная гепато- или спленомегалия (у  $1/2$  больных), в ряде случаев — пальмарная эритема. Отмечено незначительное изменение некоторых биохимических показателей. Все это затрудняло постановку диагноза «хронический гепатит» как такового, а также разграничение его на активный и персистирующий варианты. Существенную помощь в таких случаях оказывало комбинированное использование противовирусных средств. Диагноз «хронический гепатит» становился весьма вероятным при получении патологических результатов обоими этими методами одновременно в ходе динамического диспансерного наблюдения за переболевшими. Информативность сочетанного применения противовирусных средств подтверждалась впоследствии результатами пункционной биопсии печени.

В условиях восстановительного лечения в стационаре и амбулаторно по показаниям назначались эссенциале, легалон (карсил), трихопол, энцефабол, лив 52 и другие медикаментозные средства. Наиболее перспективно использовать индукторы интерферона.

Оценивая результаты организованной системы этапного лечения больных с особо тяжелыми формами вирусного гепатита, следует отметить, что из наблюдаемых нами больных спустя 6—7 лет после перенесенного заболевания к общественно полезному труду было возвращено подавляющее большинство реконвалесцентов. Мы полагаем, что эти результаты в значительной степени обусловлены систематическим длительным (не ограниченным какими-либо сроками) наблюдением, углубленным обследованием и всесторонним лечением больных в амбулаторно-поликлинических условиях. Основными критериями для снятия больных с диспансерного наблюдения являлись восстановление функциональной способности печени, психоэмоциональная полноценность реконвалесцентов, способность их к общественно-трудовой деятельности.

## Литература к главе 6

1. Антонова Т. В. Калликреин-кининовая система крови при тяжелых формах вирусного гепатита // Советская медицина. — 1982. — № 9. — С. 28—31.
2. Виноградова Е. Н. Вирусные гепатиты В и С (проблемы диагностики и терапии) : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — СПб., 1997. — 38 с.
3. Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции : сб. науч. работ в двух томах / под ред. А. А. Яковлева, Е. Н. Виноградовой. — СПб. : ССЗ, 1997. — С. 215.
4. Жданов К. В. Место патогенетической терапии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций : материалы научно-практической конференции. — СПб., 2014. — 52—58.
5. Захаренко С. М. Коррекция печеночной энцефалопатии при хронических вирусных гепатитах С // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций : материалы научно-практической конференции. — СПб., 2014. — 58—60.
6. Ивашкин В. Т., Надинская М. Ю., Буеверов А. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2001. — № 1. — С. 25—27.
7. Климова Е. А. Фульминантные гепатиты с летальным исходом: этиология и особенности их течения // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 1998. — Т. VIII. — № 5. — С. 40—41.
8. Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени. — СПб. : СОТИС, 1999. — 245 с.
9. Ковеленов А. Ю. Патогенетические особенности тяжелых форм острого вирусного гепатита В // Тезисы Всероссийской научной конференции «Клинические перспективы в инфектологии». — СПб., 2001. — С. 98—99.
10. Покровский В. И. Инфекционные болезни — угроза здоровью нации // Терапевт. архив. — 1996. — № 11. — С. 5—7.
11. Радченко В. Г., Шабров А. В., Нечаев В. В. Хронические заболевания печени. — СПб., 2000. — 190 с.
12. Рахманова (Виноградова) А. Г. Печеночная кома : дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 380 с.
13. Рахманова А. Г., Яковлев А. А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. — СПб. : ВВМ, 2011. — С. 164.
14. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С. [и др.]. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени : материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования // Клиническая медицина. — 2010. — № 1. — С. 1—4.
15. Стрельмах В. В., Радченко В. К., Козлов В. А. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической

- терапии при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив. — 2011. — № 2. — С. 1—4.
16. *Стуков Б. В.* Переливания крови в интенсивной терапии вирусного гепатита // Вирусный гепатит. — 1975. — С. 118—121.
  17. *Семенов С. И.* Особенности течения хронического гепатита D в зависимости от репликативной активности вирусов : автореф. ... дис. канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 23 с.
  18. *Шевченко Ю. С.* Руководство по общей и клинической трансфузиологии. — М. : Фолиант, 2004.
  19. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. — М., 1999. — 860 с.
  20. *Шувалова Е. П., Антонова Т. В.* Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // Тер. арх. — 1996. — № 2. — С. 8—10.
  21. *Яковлев А. А., Виноградова Е. Н., Рахманова А. Г.* Хронические вирусные гепатиты. — СПб. : Изд-во НИИХ СПбГУ. — 287 с.
  22. *Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A.* [et al.]. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy // N. Engl. J. Med. — 2010; 362 : 1071—1081.
  23. *Reynolds N., Downie S., Smith K.* [et al.]. Treatment with l-ornithine-l-aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 1999; 30 (Suppl. 1) : 65.
  24. *Shukla S., Shukla A., Mehboob S.* [et al.]. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011; 33 : 662—671.
  25. *Staedt U., Leweling H., Gladisch R.* [et al.]. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind randomized study using a four-fold crossover design // J. Hepatol. — 1993; 19 : 424—430.
  26. *Foley J. M.* [et al.]. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma // Trans. Amer. Neurol. Ass. — 1950. — Vol. 75. — P. 161—164.
  27. *Jellinger K.* [et al.]. Brain monoamines in human hepatic encephalopathy // Acta Neuropathol. — 1978. — Vol. 43. — P. 63—68.
  28. *Klatskin G.* Subacute hepatic necrosis and postnecrotic cirrhosis due to anicteric infections with the hepatitis virus // Am J Med. — 1958. — Vol. 25. — P. 333—358.
  29. *Lutz P.* [et al.]. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver // World J Hepatol. — 2015. — Vol. 7. — P. 304—314.
  30. *Pedersen J. S.* [et al.]. Management of cirrhotic ascites // Ther Adv Chronic Dis. — 2015. — Vol. 6. — P. 124—137.
  31. *Grint D., Peters L., Rockstroh J., Rakhmanova A.* [et al.]. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals // AIDS. — 2015. — Vol. 29. — P. 1205—1215.

### ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

#### 7.1. Общая характеристика препаратов прямого противовирусного действия

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL, 2015) представила на 50-м международном конгрессе в г. Вене обновленные рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С. Руководство содержит режимы терапии ХГС от первого до шестого генотипов, в которое включены новейшие безинтерфероновые режимы терапии на базе недавно одобренных в странах Европейского союза препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Схемы лечения ХГС представлены как для моноинфекции, так и для ВИЧ-коинфекции, а также для пациентов с циррозом печени и без такового.

Обновленное руководство рассматривает пациентов с ВИЧ-коинфекцией как одну из приоритетных групп для назначения противовирусной терапии. EASL в новой редакции декларирует широкий спектр показаний к терапии ХГС — терапию должны получать все категории пациентов, готовые лечиться и не имеющие специфических противопоказаний к ней. Терапия показана в том числе и пациентам с умеренными и тяжелыми стадиями фиброза (F2—F4 по Metavir), хотя для пациентов с фиброзом F0—F1 лечение может быть отложено, но в таком случае необходимо регулярно отслеживать течение заболевания для своевременного назначения терапии.

Конечной целью противовирусной терапии является полная эрадикация HCV-инфекции, а также предупреждение аутоиммунных и метаболических заболеваний, включая поражения щитовидной железы и сахарный диабет, развития патологии почек и других внепеченочных проявлений. Революционный переворот в противовирусной терапии ХГС был сделан благодаря разработке ПППД (табл. 7.1).

**Препараты прямого противовирусного действия для лечения  
хронического гепатита С**

Препарат	Класс препарата*	Компания	Фаза испытаний / утверждение в РФ
Телапревир	NS3/4A	«Janssen»	Одобен
Боцепревир	NS3	«Merck», «Р-Фарм»	Одобен
Симепревир	NS3/4A	«Medivir», «Janssen»	Одобен
«Викейра Пак»	NS5A/NS3/4A	«Abbvie»	Одобен
Нарлапревир	NS3	«Р-Фарм», «Merck»	В процессе утверждения
Асунапревир	NS3	«Bristol-Myers Squibb»	Одобен
Даклатасвир	NS5A	«Bristol-Myers Squibb»	Одобен
Софосбувир	NS5B	«Gilead Sciences»	IV
Фалдапревир	NS3/4A	«Boehringer Ingelheim»	III
Ванипревир	NS3/4A	«Merck Abbvie»	III
Данопревир	NS3/4A	«Roche», «Intermune», «Ascleptis»	III
Гразопревир	NS3/4A	«Merck»	III
Ледипасвир	NS5A	«Gilead Sciences»	III

\* Препараты прямого противовирусного действия ингибируют протеазу NS3/4A, белок NS5A или РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B.

Безусловно, стандартные и пегилированные интерфероны совместно с РИБ также являются эффективными противовирусными препаратами. Однако было установлено, что эти препараты обладают целым рядом побочных эффектов, которые ограничивают их использование в лечении тяжелых пациентов. К числу побочных эффектов относятся тяжелые психические расстройства, депрессия, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, а также высокий риск развития рецидивов и отсутствие УВО примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов при позднем назначении терапии, включающей интерфероны и РИБ. В новых рекомендациях подчеркивается, что пациентов даже с декомпенсированным циррозом, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, необходимо рассматривать как кандидатов на лечение в режиме безинтерфероновой терапии.

Ввиду этого разработка ПППД, блокирующих жизненный цикл вируса гепатита С, представляется крайне важной задачей.

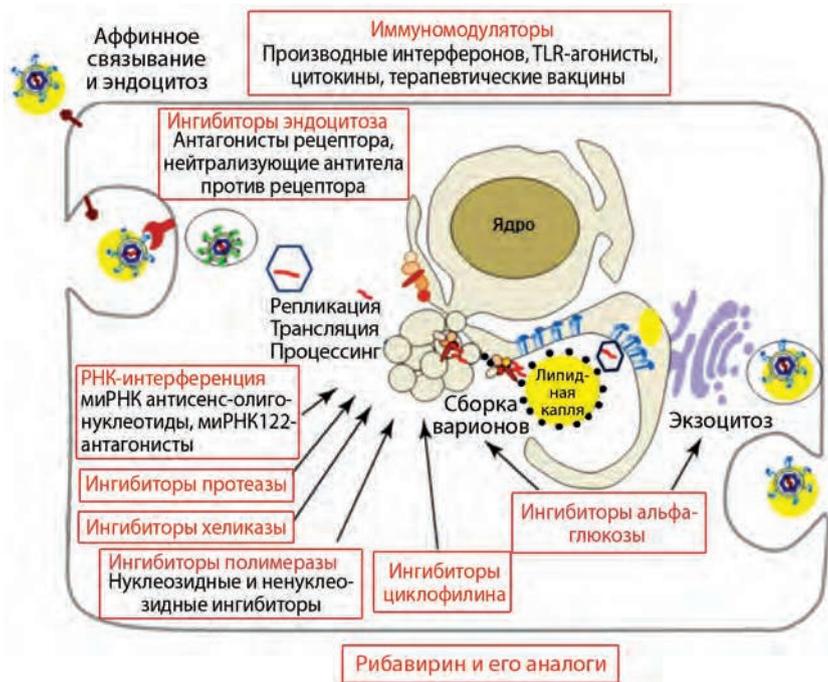


Рис. 7.1. Молекулярные мишени вируса гепатита С и гепатоцита, участвующие в жизненном цикле вируса: молекулярные мишени (обозначены в красных рамках) используются для разработки препаратов прямого противовирусного действия (ингибиторы протеазы, ингибиторы хеликазы, ингибиторы полимеразы) фармакологических препаратов прямого противовирусного действия и иммуномодуляторов в лечении вирусного гепатита С. Иммуномодуляторы и аналоги рибавина показаны вне клетки, поскольку они задействуют несколько сигнальных путей (Georgeip [et al.], 2010)

Главными мишенями ПППД являются белки HCV, которые жизненно важны для его репликации. На рис. 7.1 схематически показана организация генома HCV и его основные молекулярные мишени для противовирусной терапии, включая белки-мишени для ПППД.

HCV состоит из поверхностных гликопротеинов липидного бислоя, внутри которого находится нуклеокапсид (комплекс белка core и РНК). После вхождения HCV в гепатоцит, на матрице его РНК, используя трансляционный аппарат клетки хозяина, синте-

зируется полипротеин, который расщепляется протеазами клетки-хозяина и вируса на 10 зрелых вирусных белков, в том числе неструктурных (NS). Одна из вирусных протеаз, участвующих в посттрансляционном процессинге полипротеина, представляет собой гетеродимерный комплекс из белков NS3 и NS4A (NS3/4A). NS3 обладает протеолитической активностью (т. е. «разрезает» полипротеин вируса на четыре фрагмента), а NS4A представляет собой мембранный белок, который действует как кофактор. Комплекс NS3/4A закрепляет белки HCV на эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита, выполняет функцию геликазы, «раскручивающей» вирусную РНК и клеточную ДНК, способствует значительному ухудшению иммунного ответа на инвазию HCV и регулирует гиперфосфорилирование NS5A. Синтез новых вирусных РНК происходит в высокоорганизованном репликационном комплексе, включающем белки NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. NS5B является РНК-зависимой РНК-полимеразой, необходимой для репликации HCV. NS5A ингибирует апоптоз инфицированных вирусом гепатоцитов, участвует в организации и регуляции репликационного комплекса, а также в сборке вирусных частиц и их экзоцитозе из гепатоцитов [9; 21]. Таким образом, высокоспецифичное ингибирование этих белков приводит к блокированию жизненного цикла HCV и его последующей эрадикации.

Главная роль отводится терапии гепатита С ПППД: асунапревир, даклатасвир, «Викейра Пак», симепревир и софосбувир. В Российской Федерации зарегистрировано шесть препаратов: теллапревир, боцепревир (I поколение), симепревир, асунапревир, даклатасвир и «Викейра Пак» (II поколение).

## **7.2. Опыт применения симепревира в терапии вирусного гепатита С.**

### **Перспективы его использования в сочетании с софосбувиром и другими препаратами**

СИМ (совриад, олизия) — ингибитор вирусной протеазы ВГС NS3/4A — показан для лечения хронического гепатита С, обусловленного HCV 1-го генотипа в качестве компонента тройной терапии (рис. 7.2).

Данные по эффективности СИМ получены в рамках клинических испытаний при назначении в комбинации с пег-интерферон  $\alpha$  + РИБ у пациентов с ХГС 1-го генотипа, включая лиц с компенсирован-

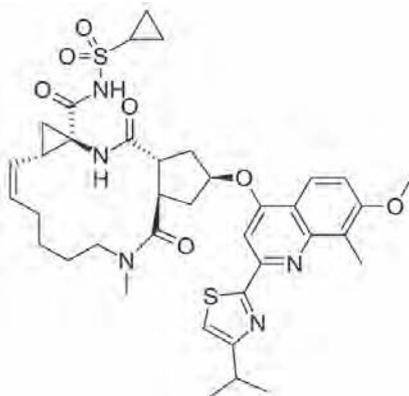


Рис. 7.2. Структурная формула СИМ

ным циррозом печени. Наш личный опыт по использованию СИМ (12 нед. СИМ + пегасис и последующие 12 нед. пегасис + РИБ) показали блестящий эффект от рекомендуемой схемы.

*Тройная терапия ХГС 1-го генотипа показана пациентам:*

- не получавшим ранее лечение, включая фиброз F4 — цирроз в стадии компенсации;
- с предшествующей неудачей терапии: с частичным ответом на терапию; с полным отсутствием вирусологического ответа; с рецидивом ХГС;
- с сопутствующей HIV-инфекцией (рис. 7.3).



Рис. 7.3. Общая продолжительность терапии

В настоящее время расширяются показания к применению СИМ в комбинации с различными противовирусными препаратами (табл. 7.2).

Таблица 7.2

**Клинические исследования с препаратом СИМ,  
которые продолжаются в настоящее время**

Препарат	Класс ПППД	Компании-партнеры
СИМ/СОФ	PI NI	«Janssen» «Gilead»
СИМ/даклатасвир	PI NS5a	«Janssen» «BMS»
СИМ/GSK805/TMC055	PI NS5a NNI	«Janssen» «Janssen» «Janssen»
СИМ/IDX719	PI NS5a	«Janssen» «Idenix»
СИМ/IDX719/TMC055	PI NS5a NNI	«Janssen» «Idenix» «Janssen»
СИМ/VX135	PI NI	«Janssen» «Vertex»

Результаты применения терапии СИМ в различных группах пациентов показаны на рис. 7.4—7.6.

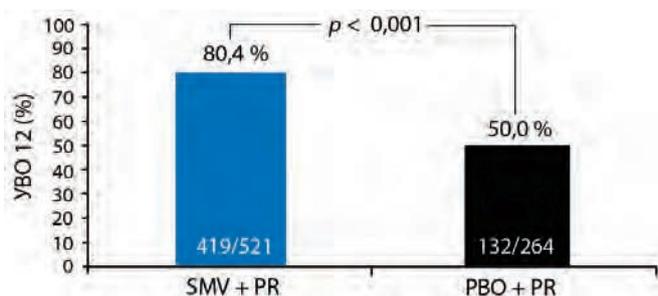


Рис. 7.4. Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения у «наивных пациентов», анализ данных исследования QUEST-1 и 2

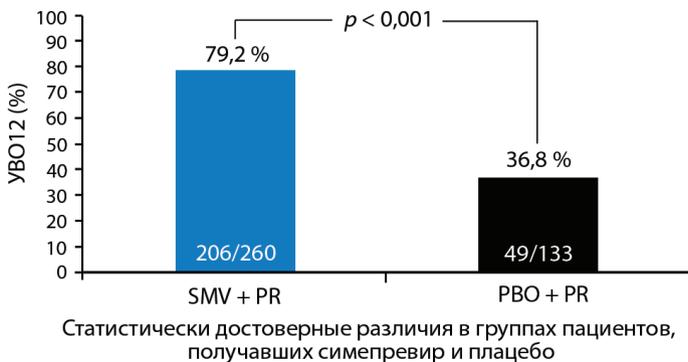


Рис. 7.5. Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения у пациентов с рецидивом в анамнезе, анализ данных исследования PROMISE

На рис. 7.7 приводится план исследования PILLAR с использованием удлиненной схемы пег-ИФН и РИБ, если на 24-й неделе РНК HCV <math>< 25</math> МЕ/мл.

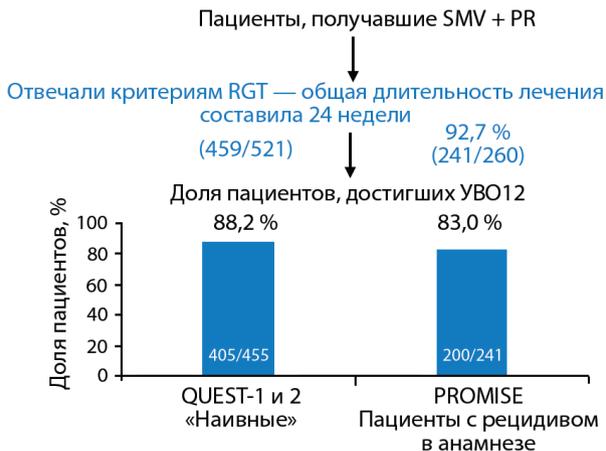


Рис. 7.6. Терапия, направленная ответом (RGT): длительность лечения и УВО12 по данным исследований QUEST-1, QUEST-2 и PROMISE



Приведенные результаты свидетельствуют о высокой эффективности СИМ (совриад, олизия) как в комбинации с пег-интерферонами и РИБ, так и в других сочетаниях, показан отличный клинический эффект в различных сочетаниях с препаратами ПППД. Однако в настоящее время СИМ утвержден лишь в комбинации с пег-интерферонами и РИБ для 1-го генотипа 24 или 48 нед. в зависимости от предшествующей терапии.

Особо следует выделить препарат Викеира Пак который является первым ПППД, зарегистрированным в нашей стране, и может применяться в противовирусной терапии без пег-интерферона и РИБ. Новые ПППД ДКВ и АСВ в ближайшее время пройдут регистрацию в Российской Федерации. Ожидается регистрация отечественного препарата нарлапревир, который будет применяться в комбинированной терапии с пег-интерферонами и РИБ.

В связи с тем, что у ряда пациентов имеются противопоказания к двухкомпонентной терапии пег-интерфероном  $\alpha$ -2b и РИБ, использование ПППД у больных с ВИЧ-коинфекцией затруднительно, нас вдохновила регистрация нового ПППД Викеира Пак, который не требует назначения интерферонов и в рамках ПППД является первым эффективным препаратом.

Викеира Пак применяется в безинтерфероновых режимах терапии и заслуживает внимания при лечении ХГС как моноинфекции, так и при лечении пациентов с ВИЧ-коинфекцией.

### **7.3. Викеира Пак — комбинированный противовирусный препарат**

Викеира Пак — новый противовирусный препарат, представляет собой комбинацию трех противовирусных препаратов прямого действия с различными механизмами ингибирования, ответственными за репликацию белков HCV, и непересекающимися профилями резистентности, что позволяет лечить HCV-инфекцию на разных этапах жизненного цикла вируса (рис. 7.8). В состав препарата входят: дасабувир, омбитасвир, паритапревир и ритонавир. Ритонавир не обладает противовирусной активностью, а выступает как фармакокинетический усилитель за счет ингибирования изофермента цитохрома — CYP3A. Викеира Пак выпускается в виде набора таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержит: дасабувир 250 мг; омбитасвир + паритапревир + ритонавир 12,5 мг + 75 мг + 50 мг.



## Способ применения и дозы

Викейра Пак следует принимать во время еды независимо от жирности и калорийности пищи. Рекомендуемая доза препарата Викейра Пак включает 2 таблетки: омбитасвир + паритапревир + ритонавир 12,5 мг + 75 мг + 50 мг один раз день утром и дасабувир 250 мг 2 раза в день утром и вечером. У некоторых групп пациентов Викейра Пак назначается в комбинации с РИБ (табл. 7.4).

Таблица 7.4

### Схема лечения и ее продолжительность для разных пациентов (впервые начинающих лечение или после терапии интерфероном)

Группа пациентов	Лекарственные препараты*	Продолжительность
Генотип 1a, без цирроза	Викейра Пак + РИБ	12 нед.
Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак + РИБ	24 нед.**
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 нед.
Генотип 1b, с циррозом	Викейра Пак + РИБ	12 нед.

\* Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом смешанного типа.

\*\* Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с РИБ в течении 12 нед. может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.

### Особые группы пациентов

Пациенты после трансплантации печени. Рекомендуемая продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени и F1 и менее стадией фиброза по шкале Metavir после трансплантации печени с применением препарата Викейра Пак в комбинации с РИБ составляет 24 нед. для генотипов HCV 1a и 1b. При применении препарата Викейра Пак с ингибитором кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина.

Высокая эффективность препарата у широкого круга пациентов с ХГС генотипа 1 доказана в крупномасштабных клинических исследованиях. Препарат Викейра Пак в сочетании с РИБ или без него по результатам 12-недельной противовирусной терапии показал стабильно высокие результаты излечения у различных групп пациентов с ХГС генотипа 1, в том числе не ответивших на предыдущую терапию, и у пациентов с компенсированным циррозом печени.



Рис. 7.9. Средний уровень УВО у пациентов с генотипом 1b без цирроза, ранее не получавших лечение, а также с опытом лечения (пег-ИНФ/РИБ) после терапии Викейра Пак без РИБ

Особого внимания заслуживает частота успешного лечения пациентов с ХГС генотипа 1b без цирроза, которая составила 100 % как у первичных пациентов, так и у пациентов с безуспешным опытом лечения после терапии Викейра Пак без РИБ в течение 12 нед. (клиническое исследование Pearl III и Pearl II, рис. 7.9) (Ferenci [et al.], 2014; Andreone [et al.], 2015).

Клинические исследования SAPPHIRE I, SAPPHIRE II и PEARL IV установили, что средний уровень УВО у пациентов с генотипом 1a без цирроза, ранее не получавших лечения, а также с безуспешным опытом лечения (пег-ИНФ/РИБ) после терапии Викейра Пак с РИБ на протяжении 12 нед. составил 96 % (рис. 7.10).

При этом у пациентов, которым доза РИБ была изменена, не наблюдалось снижения частоты УВО12. Нужно отметить, что частота УВО12 в каждом исследовании существенно не зависела от расы, пола, вирусной нагрузки, генотипа ИЛ28b или стадии фиброза. Особого внимания заслуживает средний уровень УВО, который был достигнут у 99 % у пациентов с генотипом 1b и компенсированным циррозом печени, ранее не получавших лечения, а также с опытом лечения (пег-ИНФ/РИБ) после терапии Викейра Пак и РИБ в течение 12 нед. (клиническое исследование TURQUOISE II; рис. 7.11). При этом исходная вирусная нагрузка, пол, возраст,



Рис. 7.10. Средний уровень УВО у пациентов с генотипом 1а без цирроза, ранее не получавших лечения, а также с безуспешным опытом лечения (пег-ИНФ/РИБ) после терапии Викейра Пак с РИБ



Рис. 7.11. Высокая частота УВО у пациентов с генотипом 1b и компенсированным циррозом печени

исходный индекс массы тела, депрессия или биполярное расстройство в анамнезе и стадия фиброза не были связаны со снижением частоты УВО12. У пациентов, которым доза РИБ была изменена, снижения частоты УВО12 не наблюдалось [25].

Более подробная информация о препарате Викеира Пак, который также известен как препарат 3D (сокращение от 3DAA), представлена в обзорах И. Г. Бакулина, С. Н. Бацких, О. О. Знойко, А. В. Рудаковой с сотр. В обзоре О. О. Знойко приводится анализ результатов лечения ПППД в исследовании II фазы — AVIATOR, в котором принимало участие 572 пациента. Также рассматриваются тяжелые случаи лечения ХГС. Автор считает, что, принимая во внимание беспрецедентную эффективность терапии 3D у самых трудных для лечения пациентов с циррозом печени, ранее не ответивших на противовирусную терапию, что в ближайшие 2 года фактически не останется понятия «трудный пациент».

Средний уровень УВО достигался у 95 % «трудных пациентов» с генотипом 1a и компенсированным циррозом печени, ранее не получавших лечения, а также с опытом лечения (пег-ИФН/РИБ) после терапии Викеира Пак и РИБ в течение 24 нед. (рис. 7.12).

Мы остановимся на результатах клинических исследований применения Викеира Пак у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ-1.



Рис. 7.12. Высокий показатель УВО у «трудных» пациентов — с генотипом 1a и компенсированным циррозом печени

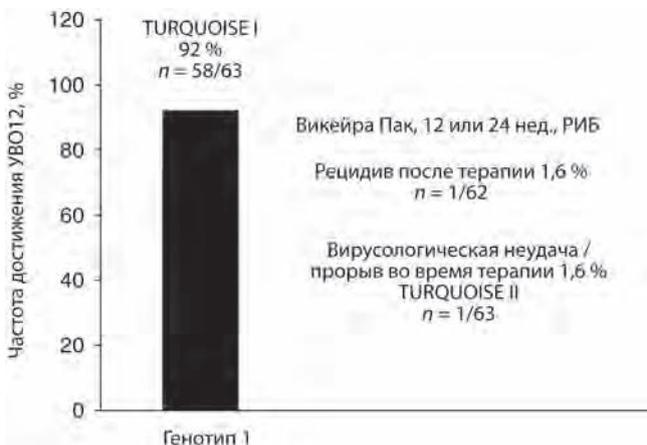


Рис. 7.13. Высокая эффективность Викейра Пак у пациентов с коинфекцией ХГС 1-го генотипа и ВИЧ-1

Средний уровень устойчивого вирусологического ответа у пациентов с HCV генотип 1 и коинфекцией ВИЧ-1 после терапии Викейра Пак и РИБ на протяжении 12 или 24 нед. отмечен у 92 % пациентов (клиническое исследование TURQUOISE I). Рецидив после терапии составил 1,6 %, а вирусологическая неудача/прорыв во время терапии — 1,6 % (рис. 7.13).

В исследовании TURQUOISE I изучалось применение Викейра Пак с РИБ у взрослых пациентов с ХГС генотип 1 и ВИЧ-1-коинфекцией, впервые начинающих лечение, а также после безуспешного опыта терапии ХГС. Ритонавир в составе Викейра Пак является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и может вызывать резистентность к препаратам этого класса. Чтобы снизить данный риск, пациенты с ХГС/ВИЧ-1 должны принимать препарат Викейра Пак совместно с антиретровирусной терапией. Нужно подчеркнуть, что 19 % пациентов, участвовавших в исследовании, имели компенсированный цирроз, а 33 % из них — безуспешный опыт двойной терапии. Пациенты не меняли режим антиретровирусной терапии из-за отсутствия супрессии РНК ВИЧ-1 в плазме. Это очень важно, так как у большинства пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ-1 рецидивы возникают достаточно часто.

Атазанавир следует принимать без ритонавира с препаратом Викейра Пак, поскольку ритонавир уже имеется в составе препарата Викейра Пак. Доза атазанавира 300 мг (без ритонавира) должна приниматься только в первой половине дня.

Дарунавир/ритонавир в комбинации противопоказан с препаратом Викайра Пак. Лопинавир/ритонавир 400/100 мг дважды в день и 800/200 мг 1 раз в день (вечером) увеличивает концентрацию паритапревира.

Совместное применение лопинавира/ритонавира и препарата Викайра Пак противопоказано.

Совместный прием препарата Викайра Пак с рилпивиринем 1 раз в день противопоказан в связи с возможностью удлинения *QT*-интервала при более высокой экспозиции рилпивиринна.

Вместе с тем нужна большая осторожность, так как между препаратом Викайра Пак и некоторыми антиретровирусными препаратами имеются лекарственные взаимодействия (табл. 7.5). Эти данные необходимо принимать во внимание при составлении схем лечения пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ-1. Лекарственные взаимодействия препарата Викайра Пак детально изучены в 24 исследованиях. Применение препарата Викайра Пак в сочетании с РИБ оценивалось у 63 пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ 1, которые получали антиретровирусную терапию на стабильной основе. Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны обследоваться на наличие HCV-инфекции. Пациенты с высоким риском заражения HCV должны проходить ежегодный скрининг и всякий раз, когда подозревается заражение HCV. Антиретровирусная терапия может замедлить прогрессию заболевания печени, сохраняя или восстанавливая функции иммунной системы и воспаления в связи с ВИЧ-инфекцией. Для большинства пациентов с HCV и ВИЧ-коинфекцией, в том числе с циррозом печени, преимущества антиретровирусной терапии превосходят медикаментозное повреждение печени в ходе терапии.

Антиретровирусная терапия должна быть начата у пациентов с ХГС и ВИЧ-коинфекцией независимо от исходного количества CD4 Т-лимфоцитов. Исходные комбинированные схемы антиретровирусной терапии для большинства пациентов с ХГС и ВИЧ-коинфекцией такие же, как и в случае моноинфекции ВИЧ. Однако схема лечения пациентов с ХГС и ВИЧ-коинфекцией должна учитывать потенциальные взаимодействия лекарств и их перекрестную токсичность в связи с лечением ХГС. Рекомендации по совместимости препаратов, представленные в табл. 7.5, основаны на имеющихся данных фармакокинетики взаимодействия или предсказанных на основе известных путей метаболизма препаратов для лечения ВИЧ и ХГС. При одновременном назначении препаратов для лечения ХГС и ВИЧ тщательно должна проводиться их вирусосо-

логическая эффективность и потенциальная токсичность. Следует принять во внимание, что рынок фармпрепаратов для лечения ХГС пополняется новыми препаратами.

Таблица 7.5

**Профиль лекарственных взаимодействий  
препарата Викеира Пак [28]**

<i>Не требуется коррекция дозы</i>	
Антиретровирусные препараты: ингибиторы интегразы	Ралтегравир
Антиретровирусные препараты: нуклеозидные ингибиторы	Эмтрицитабин, тенофовир
<i>Требуется коррекция дозы</i>	
Антиретровирусные препараты: ингибиторы протеазы	Дарунавир/ритонавир*: дарунавир следует принимать без ритонавира; ритонавир, содержащийся в Викеира Пак, будет усиливать действие дарунавира. Атазанавир следует принимать без ритонавира; ритонавир, содержащийся в Викеира Пак, будет усиливать действие атазанавира
<i>Противопоказаны</i>	
Антиретровирусные препараты: ингибиторы протеазы	Лопинавир/ритонавир**, рилпивирин***
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы	Эфавиренз

\* 800/100 мг один раз в сутки или 600/100 мг два раза в сутки.

\*\* 800/200 мг один раз в сутки или 400/100 мг два раза в сутки.

\*\*\* Назначать утром или вечером.

Обновленная информация о принципах назначения препаратов доступна на интернет-сайте по руководству лечения HCV-инфекции<sup>2</sup>.

Комбинированное лечение ХГС и ВИЧ-коинфекции может осложняться из-за лекарственных взаимодействий, увеличения количества принимаемых таблеток и токсичности препаратов. Антиретровирусная терапия для большинства пациентов с ХГС и ВИЧ-коинфекцией начинается независимо от числа CD4 клеток.

<sup>2</sup>Data scribe [Электронный ресурс]. — URL: [www.HCVguidelines.org/](http://www.HCVguidelines.org/)

Однако при количестве CD4 > 500 клеток/мм<sup>3</sup> некоторые врачи предпочитают отложить антиретровирусную терапию ВИЧ до завершения лечения ХГС. У пациентов с низким уровнем CD4 (например, < 200 клеток/мм<sup>3</sup>) антиретровирусная терапия должна быть начата незамедлительно, лечение ХГС может быть отложено до достижения стабилизации состояния пациента в ходе лечения ВИЧ-инфекции [22].

При назначении препарата Викайра Пак любой группе пациентов, и прежде всего с ВИЧ-коинфекцией, необходимо учитывать НЯ. Как минимум, у 10 % пациентов были слабость (48 %), бессонница (19 %) и др. (табл. 7.6). Повышение концентрации общего билирубина в 2 и более раз относительно верхней границы нормы (чаще за счет непрямого билирубина) зарегистрировано у 34 пациентов (54 %). Как показали клинические исследования, приведенные в инструкции препарата Викайра Пак, выборочные отклонения лабораторных показателей, в частности повышение уровней общего билирубина и гемоглобина, должны быть учтены при лечении пациентов, в особенности с циррозом печени.

Таким образом, как мы уже отмечали, схемы двойной терапии (пег-интерферон и РИБ) при ХГС генотип 1 не всегда позволяют добиться оптимальных результатов, у 20—40 % пациентов нередко возникают рецидивы. Данную проблему поможет решить включение в программу льготного обеспечения граждан препаратом прямого противовирусного действия в отношении HCV — Викайра Пак, обладающего уникальным эффектом почти 100 % излечения.

Особо следует выделить пациентов с ВИЧ-коинфекцией, которые длительно употребляли инъекционные наркотики, и ввиду этого они плохо переносят терапию интерферонами. Этим пациентам также показана современная терапия ПППД в безинтерфероновом режиме. Клинические исследования специалистов и наш личный опыт свидетельствует о необходимости широкого использования ПППД. Большим недостатком препарата Викайра Пак является его эффективность только у пациентов с HCV, генотип 1.

Новые ПППД даклатасвир (ДКВ) и асунапревир (АСВ) в ближайшее время пройдут регистрацию в Российской Федерации, и ожидается регистрация отечественного препарата нарлапревир, который будет применяться в комбинированной терапии с пег-интерферонами и РИБ.

Таблица 7.6

## Нежелательные явления, выявленные в фазе 3 клинических исследований\*

Побочная реакция	Исследования SAPPRIRE1 и П		Исследования PEARLII, III и IV		Исследование TURQUOISE II (пациенты с ширрозом)
	Викейра Пак + РИБ + 12 нед. N = 770 n (%)	Плацебо 12 нед. N = 225 n (%)	Викейра Пак + РИБ 12 нед. N = 401 n (%)	Викейра Пак 2 нед. N = 509 n (%)	
Усталость	263 (34)	67 (26,3)	120 (29,9)	135 (26,5)	148 (38,9)
Тошнота	172 (22,3)	38 (14,9)	63 (15,7)	43 (8,4)	72 (18,9)
Зуд**	121 (15,7)	11 (4,3)	48 (12,0)	31 (6,1)	71 (18,7)
Другие проявления со стороны кожи***	(16)	(9)	—	—	—
Бессонница	108 (14,0)	19 (7,5)	49 (12,2)	26 (5,1)	63 (16,6)
Слабость	104 (13,5)	17 (6,7)	36 (9,0)	20 (3,9)	51 (13,4)
Анемия	41 (5,3)	0	30 (7,5)	1 (0,2)	34 (8,9)

\* Перечисленные побочные реакции возникли с частотой более 5 % среди пациентов, получавших препарат Викейра Пак в комбинации с РИБ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в SAPPRIRE1 и П.

\*\* Группировочный термин «зуд» включает предпочтительный термин «зуд» и «генерализованный зуд».

\*\*\* Группировочный термин включает: сыпь, эритему, экзему, макуло-папулезную сыпь, макулярную сыпь, дерматит, в том числе аллергический и контактный, папулезную сыпь, генерализованную сыпь, реакции фоточувствительности, псориаз, кожные реакции, изъязвления, крапивницу.

## 7.4. Нарлапревир — новый отечественный ингибитор протеазы вируса гепатита С

Одним из перспективных ингибиторов протеазы первого поколения второй волны является новый отечественный препарат нарлапревир для лечения HCV с генотипом 1 (рис. 7.14). Клинические испытания нарлапревира первой и второй фаз показали высокую эффективность препарата в тройной терапии: нарлапревир + пегасис + РИБ. Отмечено, что через 2 нед. приема среднее снижение РНК HCV превысило 5 lg, а через 4 нед. среднее значение РНК HCV у всех было ниже 100 МЕ/мл.

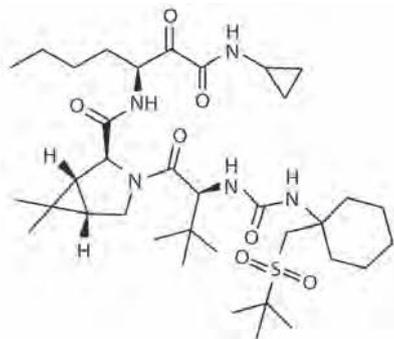


Рис. 7.14. Структурная формула нарлапревира

### Общая характеристика нарлапревира

Нарлапревир является пероральным ингибитором NS3-сериновой протеазы HCV, подавляющим вирусную репликацию в инфицированных клетках хозяина. Механизм ингибирования включает обратимое ковалентное связывание нарлапревира с активным участком NS3-протеазы с помощью кетоамидной функциональной группы. Ингибирующее действие нарлапревира на HCV *in vitro* превосходит боцепревир и ТЕЛ в 10 раз. Необходимо отметить, что нарлапревир практически не имеет аффинности к человеческим протеазам, за исключением катепсина В (69 % ингибирование); чрезмерная экспрессия катепсина В, как известно, ассоциируется с аденокарциномой пищевода и другими злокачественными опухолями.

При назначении получен положительный ответ нарлапревира при однократной пероральной дозе 200 мг, при комбинации с ритонавиром 100 мг у пациентов с нарушением функции печени, что позволяет в будущем рассматривать возможность применения

нарлапревира в составе «тройной» ПВТ у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС. Представленные данные по программе изучения эффективности безопасности нарлапревира, бустированного ритонавиром, в составе «тройной» ПВТ позволяют с уверенностью утверждать, что нарлапревир среди ингибиторов протеазы первого поколения второй волны займет достойное место как один из вариантов лечения хронического HCV.

### 7.5. Препараты даклатосвир и асунапревир, их комбинации в различных схемах

В Российской Федерации уже зарегистрированы препараты даклатосвир и асунапревир для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз); для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1b; с препаратами пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирин — для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1.

Даклатосвир (ДКВ) представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против HCV и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 7.15).

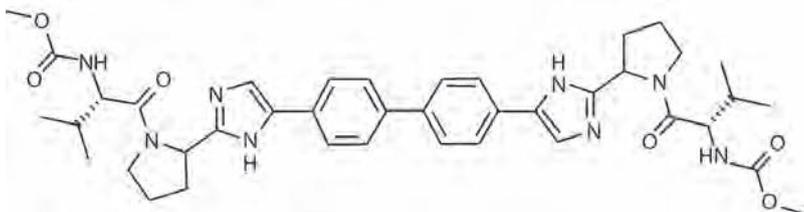


Рис. 7.15. Структурная формула ДКВ

ДКВ является ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A), многофункционального фосфопротеина, необходимого для репликации HCV. Таким образом, ДКВ блокирует два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. На основании данных, полученных *in vitro*, и данных компьютерного моделирования показано, что ДКВ взаимодействует с N-концом региона домена белка NS5A, который может вызывать структурные искажения, препятствующие реализации функций NS5A. Установлено, что препарат является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации HCV генотипов 1a, 1b, 2a, 3a,

4а, 5а и 6а со значениями эффективной концентрации  $EC_{50}$  в диапазоне концентраций от  $\mu\text{моль/л}$  до низких  $\text{нмоль/л}$ . ДКВ принимается 1 раз в сутки и обладает низкой способностью к межлекарственным взаимодействиям. Отмечен хороший профиль безопасности и переносимости у более чем 5500 пациентов, получавших препарат (Chayama [et al.], 2012; Gao [et al.], 2013; Kumada [et al.], 2014; Suzuki [et al.], 2013).

Асунапревир (АСВ) представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против HCV и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 7.16). АСВ является ингибитором комплекса сериновой протеазы NS3/4A HCV. Ферментный комплекс белков NS3/4A ответственен за процессинг полипротеина HCV для получения зрелых вирусных белков (NS4A, NS4B, NS5A и NS5B), необходимых для репликации вируса.

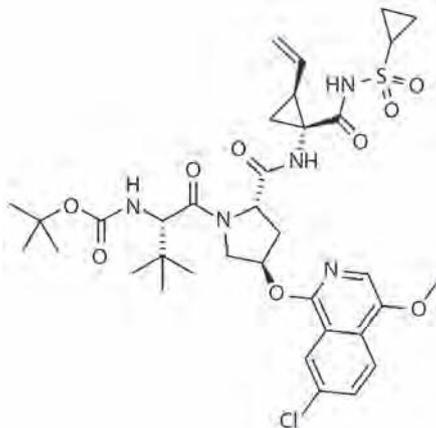


Рис. 7.16. Структурная формула АСВ

На основании данных, полученных *in vitro*, установлено, что АСВ наиболее специфичен в отношении ингибирования протеазных комплексов NS3/4A HCV с генотипом 1. Хороший профиль переносимости АСВ зарегистрирован у более чем 2000 пациентов (Chayama [et al.], 2012; Gao [et al.], 2013; Kumada [et al.], 2014; McPhee [et al.], 2012; Suzuki [et al.], 2013).

Международное исследование III фазы HALLMARK-DUAL (AI447-028) было направлено на оценку эффективности и безопасности перорально применяемой комбинации препаратов ДКВ и АСВ у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, инфицированных

НСV с генотипом 1b (уровень РНК НCV при скрининге составлял  $\geq 105$  МЕ/мл). В исследование включались пациенты, ранее не получавшие лечения, пациенты с недостаточным вирусологическим ответом (отсутствующим или неполным) на терапию пег-ИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином, а также пациенты, у которых лечение данной комбинацией препаратов было противопоказано или плохо переносилось.

БЕК представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против НCV и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 7.17).

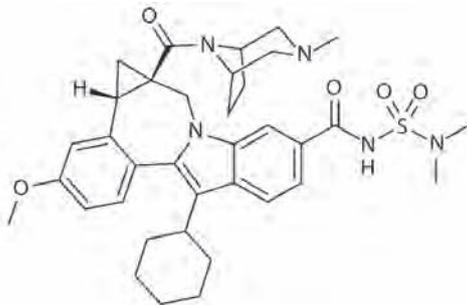


Рис. 7.17. Структурная формула БЕК

БЕК является нуклеозидным аллостерическим ингибитором NS5B НCV. Белок NS5B представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу НCV и синтезирует как отрицательно-полярную РНК на матрице геномной вирусной РНК, так и положительно-полярную цепь РНК (Everson [et al.], 2014; Rigat [et al.], 2014). Назначается в комбинации совместно с ДКВ и АСВ (Everson [et al.], 2014).

Одновременное ингибирование нескольких белков жизненного цикла НCV: NS3/4A, NS5A и NS5B более эффективно предотвращает его репликацию. Комбинация трех ПППД с различным механизмом действия обеспечивает синергический эффект в отношении эрадикации НCV и может значительно снизить риски развития резистентности при лечении (рис. 7.18). Специфическая тройная комбинация этих препаратов (в зарубежной литературе называется как «3 Direct Acting Antivirals Agents —3DAAA») предназначена для первой или второй линий терапии пациентов с НCV и компенсированными заболеваниями печени, включая цирроз. В фазе III клинических испытаний фиксированная доза препаратов состоит

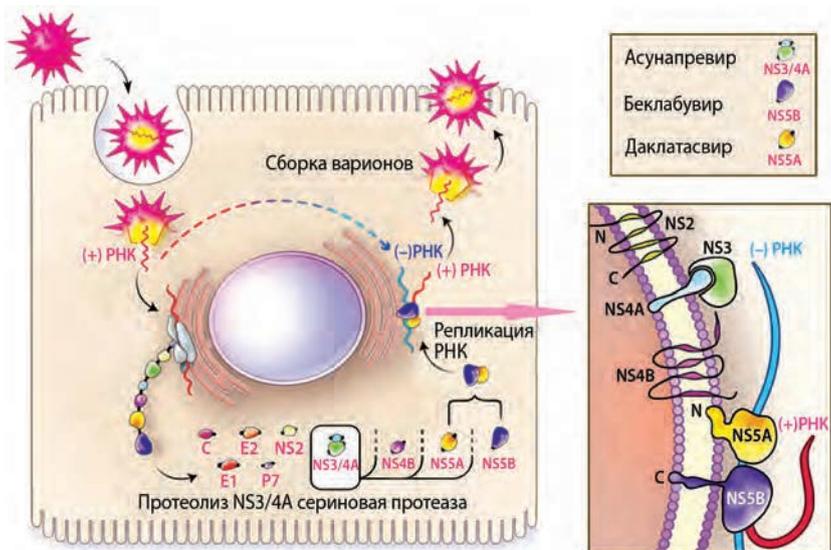


Рис. 7.18. Стадии жизненного цикла вируса гепатита С (протеолиз полипротеина — NS3/4A, репликация РНК — NS5B, репликация РНК и сборка вирионов — NS5A) в качестве мишеней их блокирования с помощью новых препаратов прямого противовирусного действия<sup>1</sup>

из таблетки, содержащей 200 мг АСВ, 75 мг БЕК и 30 мг ДКВ. Назначается дважды в день в течение 12 нед. (Manns [et al.], 2013; Poordad [et al.], 2015).

Международное исследование III фазы HALLMARK-DUAL (AI447-028) было направлено на оценку эффективности и безопасности перорально применяемой комбинации препаратов ДКВ и АСВ у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, инфицированных HCV с генотипом 1b (уровень РНК HCV при скрининге составлял  $\geq 10^5$  МЕ/мл). В исследование включались пациенты, ранее не получавшие лечения, пациенты с недостаточным вирусологическим ответом (отсутствующим или неполным) на терапию пег-ИФН- $\alpha$  в комбинации с РИБ, а также пациенты, у которых лечение данной комбинацией препаратов было противопоказано или плохо переносилось.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 7.7. Пациенты получали ДКВ в таблетках по 60 мг один раз в день и АСВ

<sup>1</sup>SBASSE Biology Seminars [Электронный ресурс]. — URL: <http://pakmed.net/college/>

Исходные характеристики пациентов [52]

Исходные характеристики	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые приняли комбинацию ДКВ + АСВ ( <i>n</i> = 205)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали плацебо ( <i>n</i> = 102)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-α и рибавирина ( <i>n</i> = 205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и рибавирина или ее непереносимостью ( <i>n</i> = 235)
Возраст в годах, медиана (диапазон значений)	55 (20—79)	54 (22—83)	58 (23—77)	60 (24—77)
Мужчины, <i>n</i> (%)	101 (49)	54 (43)	111 (54)	98 (42)
Раса, <i>n</i> (%):				
европеидная	135 (66)	59 (58)	148 (72)	169 (72)
азиатская	52 (25)	33 (32)	45 (22)	56 (24)
негроидная	14 (7)	8 (8)	10 (5)	10 (4)
Вариант полиморфизма гена IL28B, <i>n</i> (%):				
CC	76 (37)	—	29 (14)	82 (35)
CT	101 (49)	—	123 (60)	102 (43)
TT	28 (14)	—	50 (24)	41 (17)
Данные отсутствуют	0	—	3 (1)	10 (4)
РНК HCV, <i>n</i> (%):				
< 800 000 МЕ/мл	53 (26)	26 (25)	27 (13)	48 (20)
≥ 800 000 МЕ/мл	152 (74)	76 (75)	178 (87)	187 (80)
Цирроз печени, <i>n</i> (%)	33 (16)	16 (16)	63 (31)	111 (47)

Исходные характеристики	Пациенты, ранее не получавшие лечение, которые принимали комбинацию ДКВ + АСВ (n = 205)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали плацебо (n = 102)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-α и рибавирина (n = 205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и рибавирина или ее непереносимостью (n = 235)
Недостаточный ответ на лечение комбинацией пег-ИФН-α и РИБ, n (%): отсутствие ответа неполный ответ рецидив Наличие противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и РИБ или ее непереносимость, n (%): депрессия анемия/нейтропения компенсированный фиброз печени в поздних стадиях/цирроз печени с тромбоцитопенией	— — —	— — —	119 (58) 84 (41) 2 (1)	— — — 71 (30) 87 (37) 77 (33)*

\*6 (8 %) пациентов имели стадию фиброза F3, 70 (91 %) — стадию F4; у одного (1 %) пациента сведения о стадии фиброза печени отсутствовали.



Рис. 7.19. Дизайн глобального клинического исследования 3-й фазы HALLMARK-DUAL (A1447-28) [52]

в мягких желатиновых капсулах по 100 мг 2 раза в день. Дизайн глобального клинического исследования комбинации препаратов ДКВ и АСВ фазы III (HALLMARK-DUAL) представлен на рис. 7.19.

По прошествии 12 нед. пациенты из группы, получавшей лечение комбинацией препаратов ДКВ и АСВ, продолжали лечение на протяжении дополнительных 12 нед. Пациенты из группы плацебо переходили в другое исследование. В исследование входили пациенты, ранее не получавшие лечения ( $n = 205$ ), а также пациенты, у которых предшествующая терапия пег-ИФН в комбинации с РИБ оказалась неэффективной ( $n = 205$ ), была противопоказана или плохо переносилась ( $n = 235$ ; пациенты имели противопоказания/непереносимость (получавшие и не получавшие ранее терапию пег-ИНФ/РИБ) из-за развития депрессии, анемии, нейтропении, компенсированного фиброза/цирроза (F3/F4) и тромбоцитопении) [52]. Наличие объективных признаков декомпенсации функции печени, включая асцит и варикозное расширение вен пищевода, являлось ключевым критерием исключения из клинического исследования. У пациентов из всех когорт, получавших комбинацию ДКВ и АСВ, был предусмотрен 24-недельный период наблюдения после лечения [52].

Из полученных данных следует, что комбинированная терапия, включающая препараты АСВ и ДКВ, более эффективна за счет воздействия этих препаратов на различные мишени жизненного цикла HCV. В комбинированной терапии эти препараты обеспечивают УВО путем ингибирования жизненного цикла вируса и его взаимодействия с гепатоцитом. Это обеспечивает УВО у пациентов, ранее не получавших терапию, и, что самое существенное,



Рис. 7.20. Вирусологический ответ через 12 нед. после окончания терапии обеспечивают УВО у пациентов, которым была противопоказана безинтерфероновая терапия (рис. 7.20).

Частота достижения УВО12 у пациентов с циррозом печени в указанных группах достигала 91, 87 и 79 % соответственно. Показатели УВО12 были сходными во всех группах пациентов и не зависели от возраста, пола, индекса массы тела или варианта полиморфизма гена IL28В. Независимо от полиморфизма гена IL28В данная терапия рекомендована всем пациентам с продвинутым фиброзом/циррозом и тромбоцитопенией.

Независимо от полиморфизма гена IL28В данная терапия рекомендована всем пациентам с продвинутым фиброзом/циррозом и тромбоцитопенией.

Показатели безопасности во время лечения исследуемыми препаратами приведены в табл. 7.8. Среди пациентов, ранее не получавших лечения, показатели безопасности на 12-й неделе двойного слепого лечения были сходными в группе лечения комбинацией ДКВ и АСВ и в группе плацебо. В общей выборке пациентов наиболее частые НЯ включали головную боль, утомляемость, диарею, тошноту и астенический синдром. Среди пациентов, получавших комбинацию препаратов ДКВ и АСВ, наиболее частой причиной досрочного исключения из исследования вследствие нежелательных явлений (частота данных случаев составляла 1,6 %) являлось повышение уровней АСТ и АЛТ. У всех семи досрочно выбывших пациентов наблюдалось исчезновение нежелательных явлений после отмены лечения, а у шести из них был достигнут УВО12.

## Показатели безопасности во время лечения исследуемыми препаратами [52]

Показатель, n (%)	От исходного визита до 12-й недели (платебо-контролируемая фаза)		От исходного визита до завершения лечения*		
	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205)†	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалось платцебо (n = 102)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205)	Пациенты с не-достаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-α и РИБ (n = 205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и РИБ или ее переносимостью (n = 235)
Серьезные НЯ	7 (3)	1 (1)	12 (6)	11 (5)	16 (7)
НЯ, приведшие к досрочному завершению участия в исследовании	3 (1)	0	6 (3)	2 (1)	2 (1)
<i>Часть НЯ, которые регистрировались у ≥ 10 % из любой группы</i>					
Головная боль	42 (20)	17 (17)	50 (24)	50 (24)	59 (25)
Утомляемость	35 (17)	18 (18)	43 (21)	45 (22)	52 (22)
Диарея	22 (11)	10 (10)	24 (12)	28 (14)	51 (22)
Тошнота	23 (11)	12 (12)	25 (12)	22 (11)	28 (12)
Астенический синдром	4 (2)	1 (1)	4 (2)	12 (6)	25 (11)
<i>Отклонения лабораторных показателей III или IV степени тяжести</i>					
АЛТ в 5,1—10 раз выше ВГН	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	3 (1)	3 (1)
АЛТ более чем в 10 раз выше ВГН	3 (1)	0	6 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)

Показатель, n (%)	От исходного визита до 12-й недели (платебо-контролируемая фаза)		От исходного визита до завершения лечения*		
	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205)†	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалось платцебо (n = 102)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-α и РИБ (n = 205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и РИБ или ее переносимостью (n = 235)
АСТ в 5,1—10 раз выше ВГН	1 (< 1)	1 (1)	5 (2)	1 (< 1)	2 (1)
АСТ более чем в 10 раз выше ВГН	2 (1)	0	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Общий билирубин в 2,6—5 раз выше ВГН*	0	1 (1)	1 (< 1)	0	2 (1)
Абсолютное количество нейтрофилов от 0,5 до < 0,75 · 10 <sup>9</sup> в 1 л	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
Абсолютное количество нейтрофилов < 0,5 · 10 <sup>9</sup> в 1 л	2 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)
Количество лимфоцитов от 0,35 до < 0,5 · 10 <sup>9</sup> /л	0	0	1 (< 1)	0	4 (2)
Количество лимфоцитов < 0,35 · 10 <sup>9</sup> /л	0	0	0	2 (1)	1 (< 1)
Количество тромбоцитов от 25 до < 50 · 10 <sup>9</sup> /л‡	0	0	0	1 (< 1)	10 (4)

Показатель, n (%)	От исходного визита до 12-й недели (плацебо-контролируемая фаза)		От исходного визита до завершения лечения*		
	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205) <sup>†</sup>	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась плацебо (n = 102)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которым назначалась комбинация ДКВ + АСВ (n = 205)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-α и РИБ (n = 205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-α и РИБ или ее непереносимостью (n = 235)
Уровень гемоглобина — 70—89 г/л	0	0	0	1 (< 1)	0
Уровень гемоглобина ниже 70 г/л	0	1 (1)	0	0	0
МНО в 2,1—3 раза выше ВГН	0	0	1 (< 1)	0	0
МНО более чем в 3 раза выше ВГН	0	0	0	0	1 (< 1)

МНО — международное нормализованное отношение; ВГН — верхняя граница нормы.

\* Период с момента приема первых доз исследуемых препаратов и до конца первой недели после завершения лечения.

<sup>†</sup> Группа пациентов, имевших отклонения лабораторных показателей III или IV степеней тяжести, насчитывает 203 чел., так как 2 пациента выбыли из исследования до проведения первого лабораторного обследования.

<sup>‡</sup> Случаи повышения уровня билирубина более чем в 5 раз относительно ВГН отсутствовали.

<sup>§</sup> Случаи уменьшения количества тромбоцитов ниже  $25 \cdot 10^9$ /л отсутствовали.

Транзиторное повышение уровней АЛТ и АСТ более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы было выявлено у 15 (2 %) пациентов и у 12 (2 %) пациентов соответственно. При этом частота возникновения данных нежелательных явлений была сходной у пациентов с наличием и с отсутствием цирроза печени (АЛТ: 1 и 3 %; АСТ: 1 и 2 %). Серьезные НЯ во время лечения исследуемыми препаратами имели место у 39 (6 %) пациентов. Возникновение нежелательных явлений привело к отмене лечения у 1,6 % пациентов. Прекращение терапии исследуемыми препаратами часто было обусловлено повышением уровня АЛТ или АСТ, которое устранялось после отмены лечения. Смертельные случаи не были зарегистрированы. В четырех случаях было заключено, что возникновение нежелательных явлений связано с применением ДКВ, АСВ или обоих препаратов (два случая фибрилляции предсердий в когорте пациентов с противопоказаниями к лечению комбинацией пег-ИФН и РИБ или ее непереносимостью и по одному случаю повышения уровня АЛТ и повышения уровней ферментов печени в когорте пациентов, ранее не получавших лечения) (Manns [et al.], 2014).

Анализ эффективности терапии включал только пациентов, которые получали лечение комбинацией препаратов ДКВ и АСВ. Контрольными точками исследования являлись показатели частоты достижения УВО12 (уровень РНК HCV — ниже 25 МЕ/мл при отрицательном или положительном результате качественного исследования на наличие РНК HCV) у пациентов, ранее не получавших лечения, и у пациентов, которые не ответили на терапию комбинацией пег-ИФН- $\alpha$  и РИБ. В рамках первичного анализа данных пациенты с отсутствующими данными о достижении УВО<sub>12</sub> считались не ответившими на лечение. Кроме того, показатели УВО<sub>12</sub> анализировались на 12-й неделе после завершения лечения и позднее (Manns [et al.], 2014).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что среди исходных характеристик заболевания отрицательными предикторами достижения УВО12 являлись: уровень РНК HCV  $\geq 800\,000$  МЕ/мл (при сравнении групп пациентов с уровнем РНК HCV  $< 800\,000$  МЕ/мл и  $\geq 800\,000$  МЕ/мл отношение шансов (ОШ) составляло 3,38;  $p = 0,006$ ).

В исследованиях *in vitro*, проведенных на клеточных линиях с использованием дикого штамма HCV и HCV, устойчивого к комбинации ДКВ и АСВ, были предложены альтернативные комбинации ПППД в случае неудачи применения комбинации ДКВ и АСВ, например ДКВ и СОФ или ДКВ, АСВ и БЕК (Fridell [et al.], 2010; Fridell [et al.], 2011; Wang [et al.], 2014).

Результаты применения препаратов ДКВ и АСВ в комбинации с различными препаратами прямого противовирусного действия, а также с препаратами пегасис и РИБ представлены в табл. 7.9.

Таблица 7.9

**ЭффективностьПППД фазы III клинических испытаний  
по данным международных исследований**

Протокол	Группы лечения	Режим лечения	Длительность лечения (нед.)	Устойчивый вирусологический ответ
(HALLMARK-DUAL) Worldwide (Manns [et al.], 2014)	«Наивные», генотип 1b (n = 203)	ДКВ 60 мг АСУ100 мг 2 раза в день	12	УВО12 90 %
	«Наивные», генотип 1b (n = 205)	ДКВ 60 мг АСВ 100 мг 2 раза в день	12	УВО12 82 %
	Получавшие лечение (n = 235)	ДКВ 60 мг АСВ 100 мг 2 раза в день	12	УВО12 82 %
Japan (Chayma, 2012)	«Наивные», генотип 1b (n = 230)	ТЕП/пег-ИНФ / РИБ* 12 нед. пег-ИНФ/РИБ (n = 111)	24	УВО12 62 %
		ДКВ 60 мг АСВ 100 мг (n = 119)	24	УВО12 89 %
	С рецидивом	ДКВ 60 мг АСУ100 мг (n = 22)	—	УВО12 96 %
(ALLY-3) USA (Nelson [et al.], 2015) (UNITY-1) Worldwide (Poordad [et al.], 2015)	«Наивные», генотип 3 (n = 101)	ДАК60 мг СОФ 400 мг	12	УВО12 90 %
	«Наивные», генотип 3 (n = 51)	ДКВ 60 мг СОФ 400 мг	12	УВО12 86 %
	«Наивные», генотип 1 (n = 312)	ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БЕК150 мг	12	УВО12 92 %
	Неответчики, генотип 1 (n = 103)	ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БЕК 150 мг	12	УВО12 89 %

Как видно из приведенных данных, при пероральном приеме ДКВ и АСВ давали высокий эффект у пациентов ранее не получавших терапию, т. е. у 96 %, а также у больных с рецидивом. Менее успешный результат был при использовании комбинации ТЕЛ с пегасисом и РИБ — 89 %.

ДКВ является эффективным препаратом для комбинации его с другими противовирусными препаратами — СОФ и СИМ. Изменения дозировок ДКВ и АСВ не требуются у больных с нарушением функции почек и компенсированном диабете. Следует отметить, при исследовании безопасности препарата не было выявлено достоверных отличий по сравнению с группой плацебо.

Большим преимуществом ДКВ является возможность его назначения при лечении HCV всех генотипов, в особенности генотипа 3. Возможности лечения генотипа 3 ограничены. В регистре Санкт-Петербурга числятся 21 802 пациента с ХГС. Из них только у 950 пациентов определен генотип HCV: генотип 1b — 500 (52,6 %) пациентов, генотип 2 — 120 (12,6 %) пациентов и генотип 3 — 330 (37,4 %) пациентов (Рахманова А. Г. [и др.], 2014). Для лечения пациентов с HCV с генотипом 3 в перспективе планируется лечение ДКВ в комбинации с СОФ (табл. 7.10) (Everson [et al.], 2014; Rigat [et al.], 2014; Manns [et al.], 2013; Исаков, 2015; Жданов, 2015; Бакулин, 2015; Pawlowsky [et al.], 2014; Sulkovski [et al.], 2014; Zeuzem [et al.], 2014).

Весьма существенно преимущество ДКВ при лечении пациентов с HCV и ВИЧ-коинфекцией с учетом комбинации ДКВ и АСВ с антиретровирусными препаратами. Лечение ДКВ при HCV и ВИЧ-коинфекции может применяться в безинтерфероновой схеме.

Для предупреждения ранней смертности у больных с гепатитом С и ВИЧ-коинфекцией пациентам со стадией фиброза F2 в независимости от уровня CD4-клеток должна назначаться терапия ПППД (Grint [et al.], 2015).

Установлена возможность сочетанного применения ДКВ и АСВ с группами препаратов НИОТ (нуклеози(ти)дными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), нунклеози(ти)дными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами протеазы (ИП), ингибиторами интегразы (ИИ) и ингибиторами вхождения (ИВ) (Piroth [et al.], 2015).

НИОТ: абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

ННИОТ: рилпивирин.

ИП: дарунавир/ритонавир, лопунавир.

ИИ и ИВ: долетогравир, моревирок и ралтегравир.

Низкая совместимость отмечена при сочетании ДКВ и АСВ со следующими препаратами (Bifano [et al.], 2013):

ННИОТ: эфавиренз, невирапин.

Таблица 7.10

**Возможности использования препаратов прямого  
противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С**

Генотип/ режим	ДКВ + АСВ	СОФ + РИБ	СОФ + ЛЕД	ПАР/гОМБ + ДАС	ПАР/г + МБ	СОФ + СИМ	СОФ + ДКВ
Генотип 1a	24 нед.	—	8— 12 нед.	12 нед. + РИБ	—	12 нед.	12 нед.
Генотип 1b	24 нед.	—	8— 12 нед.	12 нед.	—	12 нед.	12 нед.
Генотип 2	24 нед.	12 нед.	—	—	—	—	12 нед.
Генотип 3	—	24 нед.	—	—	—	—	12 нед.
Генотип 4	—	—	12 нед.	—	12 нед. + РИБ	12 нед.	12 нед.
Генотип 5 или 6	—	—	12 нед.	—	—	—	12 нед.

*Примечание:* ЛЕД — ледипасвир; ПАР/г — паритапревир, усиленный ритонавиром; ОМБ — омбитасвир; ДАС — дасабувир.

ИН: атазанавир, атазанавир/ритонавир.

ИИ: элвитагравир/комбицистат.

В табл. 7.11 приведены рекомендации комбинированной терапии ДКВ и СОФ для пациентов, ранее не получавших лечения или с неудачей лечением пег-ИФН/РИБ с моноинфекцией HCV или с HCV и ВИЧ-коинфекцией с/без компенсированного цирроза при всех генотипах HCV (рекомендации EASL, 2015; Fontaine [et al.], 2015).

Существенно отметить применение комбинации ДКВ и АСВ в лечении HCV генотипа 3. Лучшей комбинацией ПППД является комбинация СОФ с NS5A ингибиторами (ДКВ и ЛЕД), которые при лечении в течение 24 нед. дают ингибирование репликации вируса (Bunchorntavakul [et al.], 2015).

Пациенты с гепатитом С с генотипом 1 и ВИЧ-коинфекцией получали терапию СОФ и ДКВ в течение 12 нед., УВО был достигнут у 98 % пациентов. Алогичный результат был получен при

комбинации препаратов СОФ и ЛЕД, а также у пациентов с циррозом печени в сочетании с СОФ и СИМ. Для проверки достоверности устойчивого ответа таких пациентов необходимо наблюдать в течение 5 лет (Luetkemey [et al.], 2015) (табл. 7.12).

Таблица 7.11

**Лечение HCV-моноинфекции или HCV с ВИЧ-коинфекцией с помощью комбинации ДКВ и СОФ**

Генотип HCV	HCV или HCV/ВИЧ без компенсированного цирроза, включая пациентов, ранее не получавших лечения или с неудачей лечением пег-ИФН- $\alpha$ /РИБ	HCV или HCV/ВИЧ с компенсированным циррозом, включая пациентов, ранее не получавших лечения или с неудачей лечением пег-ИФН- $\alpha$ /РИБ
1	12 нед. без РИБ	12 нед. с РИБ или 24 нед. без РИБ
2	12 нед. без РИБ	12 нед. без РИБ
3	12 нед. без РИБ	24 недели с РИБ
4	12 нед. без РИБ	12 нед. с РИБ или 24 нед. без РИБ
5 или 6	12 нед. без РИБ	12 нед. с РИБ или 24 нед. без РИБ

Таблица 7.12

**Клинические исследования фазы III, пациенты с HCV и ВИЧ-коинфекцией (Luetkemey [et al.], 2015)**

CROI 2015	Режим терапии	УВО12	Лечение первичных больных	Лечение ранее получавших терапию	Без цирроза печени	Цирроз печени
151LB (ALLY-2)	СОФ и ДКВ, 12 нед.	97 %	96 % (80/83)	98 % (43/44)	98 % (98/100)	91 % (20/22)
151LB (ALLY-2)	СОФ и ДКВ, 8 нед.	76 %	76 %	NA	78 % (28/36)	60 % (3/5)
152LB (ION-4)	СОФ и ЛЕД, 12 нед.	96 %	95 % (138/146)	97 % (175/181)	96 % (250/260)	94 % (63/67)

Существенно отметить, что лечение ДКВ при моно- или коинфекции ВИЧ и HCV может применяться в безинтерфероновой схеме терапии. Это показал мониторинг вирусной нагрузки у больных с HCV и ВИЧ-коинфекцией (табл. 7.13).

При лечении пациентов с HCV и ВИЧ-коинфекцией очень важно учитывать сочетание с антиретровирусными препаратами (рекомендации EASL, 2015).

Таблица 7.13

**Эффективность ДКВ в фазе III клинических исследований в специальных группах пациентов**  
(Muir [et al.], 2015; Poordad [et al.], 2015)

Исследование	Группа пациентов	Режим терапии	Длительность, нед.	УВО12
Muir [et al.]. (UNITY-2)	Не получавшие лечения, генотип 1	ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БАК 150 мг 2 раза/ день, <i>n</i> = 57	12	93
		ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БАК 150 мг РИБ 2 раза/день, <i>n</i> = 55	12	98
Компенсированный цирроз	Не ответившие на лечения, генотип 1	ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БАК 150 мг 2 раза/ день, <i>n</i> = 45	12	87
		ДКВ 30 мг АСВ 200 мг БАК 150 мг РИБ 2 раза/день, <i>n</i> = 45	12	93
NCT01471574 HCV/ВИЧ	Не получавшие лечения, генотип 1	ДКВ 30 мг пег-ИНФ/РИБ ДКВ 60 мг пег-ИНФ/РИБ ДКВ 90 мг пег-ИНФ/РИБ	24 ДКВ; 24 или 8 пег-ИНФ/ РИБ	В процессе
Прогрессирующий цирроз или после трансплантации печени (ALLY-1) (Poordad [et al.], 2015)	Не получавшие лечения, не ответившие на лечение, все генотипы. После трансплантации печени	ДКВ 60 мг СОФ 400 мг РИБ	12	83
		ДКВ 60 мг СОФ 400 мг РИБ	12	94
HCV/ВИЧ (ALLY-2) (Wyles [et al.], 2014)	Не получавшие лечения, все генотипы Не ответившие на лечение, все генотипы	ДКВ 60 мг СОФ 400 мг, <i>n</i> = 50	8	76
		ДКВ 60 мг СОФ 400 мг, <i>n</i> = 101	12	97
		ДКВ 60 мг СОФ 400 мг, <i>n</i> = 52	12	97

Исследование	Группа пациентов	Режим терапии	Длительность, нед.	УВО12
NCT01741545 (MAGNITUDE) гемофилия	Не получавшие лечения, не ответившие на лечение, генотипы 1b и 4.	ДКВ 60 мг (12 нед.), лямбда/РИБ	24	В процессе
	Не получавшие лечения, не ответившие на лечение, генотипы 2 и 3	ДКВ 60 мг пег-ИФН/РИБ	12	

Комбинированное применение ДКВ и АСВ при генотипе 1b дает наилучший ответ без использования интерферонов (Loket [et al., 2014]). Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что возможны вариации дозы ДКВ. Например, у пациентов, ранее не получавших терапию, доза ДКВ составляет 30 мг. У больных с гепатитом С и с ВИЧ-коинфекцией достигается УВО, равный 93 %. Такая вариация дозировок препарата с учетом состояния пациента и возможности комбинации его с другими препаратами и различных генотипов вируса и даже в ситуации у пациентов с ВИЧ-коинфекцией ставит этот препарат в особый ряд ПППД. Как указано в завершенных экспериментальных исследованиях пациентов с компенсированным циррозом с низким уровнем альбумина и тромбоцитами менее 50 клеток/мл, успеха достигают 93—98 % пациентов. Лечение пациентов с гемофилией ДКВ в комбинации с РИБ и интерфероном в течение 12 нед. также позволяет рассчитывать на благоприятный исход.

Новые препараты прямого противовирусного действия, препараты ДКВ и АСВ одобрены для применения в Российской Федерации. Будучи препаратами, действующими на разные мишени, в комбинации друг с другом, они продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность и безопасность в режимах терапии без интерферона и РИБ, в том числе при лечении пациентов с компенсированным циррозом (класс А, В по Child-Pugh) независимо от предшествующей терапии.

ДКВ имеет существенное преимущество по сравнению с другими ПППД, так, он эффективен в комбинированных схемах терапии с другими противовирусными препаратами (СОФ и СИМ), может

применяться при лечении ВИЧ-коинфекции и гемофилии, когда имеются ограничения в выборе препаратов.

У пациентов с нарушениями функции почек или компенсированным циррозом не требуется изменения дозировок ДКВ и АСВ.

При сравнении профиля безопасности препаратов и плацебо не было выявлено достоверных различий. Компания Bristol-Myers Squibb закончила клинические исследования схемы, включающей ДКВ, АСВ и новый ингибитор NS5В БЕК. Это расширит возможности применений препаратов для лечения HCV в стадии фиброза F4A. Планируется усиление терапевтической эффективности ДКВ и АСВ с введением в схему лечения нуклеозидного ингибитора NS5В — БЕК (BMS-791325). Продолжаются исследования 3-й фазы: UNITY 1 и UNITY 2. ДКВ также изучается в комбинации с другими прямыми противовирусными препаратами (СОФ, VX-135 и СИМ). Это в недалеком будущем расширит возможности противовирусной терапии HCV-инфекции.

### 7.6. Софосбувир — нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы в сочетаниях при лечении хронического гепатита С

Софосбувир — это нуклеотидный аналог, который используется в комбинации с другими препаратами для лечения HCV (рис. 7.21). Препарат появился в 2013 г., и по сравнению с предыдущими схемами лечения комбинации с СОФ обеспечивают более высокую эффективность лечения, с менее выраженными побочными эффектами и 2—4-кратным сокращением продолжительности терапии (Berdn [et. al.], 2014; Cholongitas [et al.], 2014; Tran [et al.], 2014). СОФ позволяет большинству пациентов успешно лечиться без использования пегинтерферона.

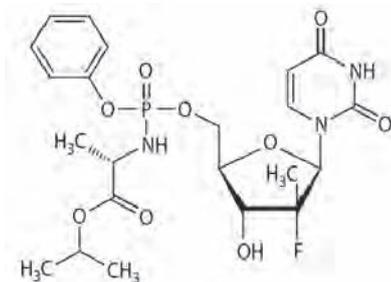


Рис. 7.21. Структурная формула СОФ

СОФ ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, которая участвует репликации РНК HCV. Препарат разработан компанией Gilead Sciences (Calvaruso [et al.], 2011; Yau [et al.], 2014).

Недавно две группы исследователей (Jacobson [et al.], Lawitz [et al.]) опубликовали результаты своих работ. Речь идет об использовании СОФ, нового ингибитора полимеразы, в четырех клинических исследованиях у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

В трех рандомизированных исследованиях — FISSION, POSITRON и FUSION — исследователи были сосредоточены на анализе эффективности лечения пациентов с генотипами 2 или 3, не получавших до этого другой терапии, или отказавшихся от терапии интерфероном вследствие тяжелых побочных реакций, или не отвечавших на предыдущую терапию. Все исследования имели сходные конечные точки: УВО через 12 нед. после окончания терапии (УВО12).

А в исследовании NEUTRINO открытого типа авторы изучали эффективность применения СОФ у пациентов с генотипами 1, 4, 5 или 6.

Коротко рассмотрим содержание и результаты этих работ. В исследовании FISSION оценивали эффективность применения комбинации СОФ с РИБ длительностью 12 нед. по сравнению со стандартным режимом терапии пег-интерфероном  $\alpha$ -2а с РИБ длительностью 24 нед.

Стандартное лечение было успешным в 78 % случаев среди пациентов с генотипом 2 и в 63 % случаев у пациентов с генотипом 3 HCV по сравнению с уровнем эффективности в 97 и 56 % случаев соответственно в группе лечения СОФ.

Целью исследования POSITRON являлся анализ эффективности терапии СОФ плюс РИБ в сравнении с плацебо в популяции больных, которым не подходит терапия, основанная на применении интерферонов. Такими причинами могли быть предшествующие психические расстройства (57 %) или аутоиммунные нарушения (19 %). В группе плацебо ни один из пациентов не достиг конечной точки, в то время как 93 % пациентов с генотипом 2 и 61 % с генотипом 3 из группы приема СОФ достигли УВО.

В исследовании FUSION в центре внимания были пациенты без устойчивого ответа на терапию, основанную на интерфероне. Сравнивались группы лечения СОФ и РИБ в течение 12 нед. и 16 нед. Четыре дополнительные недели лечения имели клиниче-

ски значимый успех в увеличении частоты достижения УВО с 86 до 94 % у лиц с генотипом 2 и с 30 до 62 % у лиц с генотипом 3.

Кроме этого, получены данные исследования NEUTRINO об общих противовирусных эффектах СОФ в отношении всех генотипов вируса гепатита С. Результаты этого исследования свидетельствуют о достижении совокупного УВО в 90 % случаев у пациентов с генотипом 1 (89 %), генотипом 4 (9 %) и генотипом 5 или 6 (2 %), получавших комбинацию СОФ, пег-интерферона или РИБ в течение 12 нед.

Темпы создания лекарственных препаратов для лечения хронической HCV инфекции беспрецедентна. Публикации данных клинических исследований с применением СОФ появились уже через 3 года после публикаций относительно открытия химической формулы действующего вещества. Хотя результаты исследований, освещаемых в обзоре, весьма обнадеживающие, к содержанию исследований есть определенные вопросы.

В соответствии с принципами доказательной медицины результаты рандомизированных клинических исследований качественно превосходят данные исследований открытого типа. Однако из тех исследований, которые здесь обсуждаются, лишь три были рандомизированными, и только одно — плацебо-контролируемым.

Вдобавок результаты этих работ несколько уступают ранее выполненному исследованию Gane [et al.], в котором частота достижения УВО составляла 100 %. Одной из причин такого различия можно отметить менее строгую схему исследования Gane [et al.] и использование иной конечной точки. FDA только недавно утвердило конечную точку для клинических исследований в виде УВО после 12 нед. от окончания терапии (ранее использовался УВО после 24 нед. от окончания терапии).

Современная терапия ХГС вращается вокруг развития побочных эффектов от терапии интерфероном с осуществлением интенсивного мониторинга пациентов. С появлением альтернативы интерферону мы ожидаем новый скачок в лечении данной патологии. Результаты исследований с применением СОФ предполагают скорейшие радикальные изменения в клинической практике. Однако РИБ до сих пор остается самым эффективным препаратом в случае использования режимов терапии без интерферона.

Так, данные Gane [et al.] свидетельствуют о компрометировании эффектов СОФ при исключении из терапии РИБ.

Применение РИБ у данной категории больных требует также пристального внимания, так как ассоциировано с развитием

гемолитической анемии. В этом отношении интересны результаты Jacobson [et al.] и Lawitz [et al.] по безопасности сочетания СОФ и РИБ, показавшие низкий уровень развития анемии и лейкопении у пациентов по сравнению со стандартным режимом лечения.

С другой стороны, мы понимаем, что долгосрочных исследований, включающих большие популяции пациентов, не было, а при широком использовании нового препарата могут обнаруживаться новые НЯ.

Какое можно сделать заключение о положительном применении СОФ, исходя из доступной нам сейчас доказательной базы? Низкая частота развития побочных эффектов, относительно короткий период лечения, высокий уровень достижения УВО у лиц с различными генотипами HCV при использовании схемы СОФ-РИБ и, возможно, меньше затраченных усилий и врачей, и пациентов в лечении ХГС.

Вероятно, следующий шаг в этой области — анализ комбинаций СОФ с другими агентами прямого воздействия на вирус в целях потенцирования эффектов. Останется ли в своей терапевтической нише интерферон или его место займут другие препараты — пока неизвестно. Но уверенно можно сказать — мы находимся на пороге преобразований.

Во всех исследованиях ключевым оцениваемым параметром был устойчивый вирусологический ответ (РНК HCV < 25 МЕ/мл) через 12 нед. после окончания лечения (УВО12) (табл. 7.14).

Таблица 7.14

**Частота достижения стойкого вирусологического ответа  
через 12 нед. после окончания лечения, %**

Категория пациентов	Генотип 1, 4, 5, 6	Генотип 2 и 3					
	NEUTRINO	FISSION		POSITRON		FUSION	
	СОФ/РЕГ/РИБ (n = 327)	СОФ/РИБ (n = 253)	РЕГ/РИБ (n = 243)	СОФ/РИБ (n = 207)	Плaцебо (n = 71)	СОФ/РИБ 12 нед. (n = 100)	СОФ/РИБ 16 нед. (n = 95)
В целом	91	67	67	78	0	50	73
Генотип 2	N/A	97	78	93	0	86	94
Генотип 3	N/A	56	63	61	0	30	62
Без цирроза	93	72	74	81	0	61	76
С циррозом	80	47	38	61	0	31	66

В указанных исследованиях средний возраст участников составил 53 года (от 19 до 77 лет), средний индекс массы тела был 28 кг/м<sup>2</sup> (17—56 кг/м<sup>2</sup>). Демографические характеристики пациентов совпадали со среднестатистической популяцией пациентов с HCV в США.

Компенсированный цирроз печени был выявлен на исходном визите у 17 % пациентов в исследовании NEUTRINO, у 21 % — в исследовании FISSION, у 18 % — в исследовании POSITRON и у 33 % — в исследовании FUSION.

Во всех исследованиях УВО12 был выше у пациентов без цирроза. У пациентов со 2-м генотипом вируса отмечалась более высокая частота УВО12 по сравнению с пациентами с 3-м генотипом.

Частота устойчивого вирусологического ответа через 24 нед. после окончания лечения была сопоставимой с таковой, достигнутой через 12 нед. после окончания лечения (табл. 7.15).

Таблица 7.15

### Сравнение частоты УВО12 и УВО24

Категория пациентов	УВО12	УВО24
<i>Пациенты, ранее не получавшие лечения</i>		
Генотипы 1, 4, 5, 6 в целом	91	91
Генотип 1	90	90
Генотип 4	96	96
Генотипы 5 и 6	100	100
<i>Пациенты, ранее не получавшие и получавшие лечение с генотипами 2 или 3</i>		
Пациенты, ранее не получавшие лечения	67	67
Пациенты, не получавшие интерферон	78	78
Ранее пролеченные пациенты (12-недельный режим лечения)	51	50
Ранее пролеченные пациенты (16-недельный режим лечения)	73	72

Эти результаты свидетельствуют о том, что врачи скоро получат новые возможности терапии HCV СОФ и другими новыми препаратами.

25 октября 2013 г. Совещательный комитет FDA единогласно рекомендовал одобрение СОФ на основании данных 12-недельных результатов.

6 декабря 2013 г. FDA одобрила новый препарат Savaldi (СОФ) для лечения вирусного гепатита С для 1—4-го генотипов: для 1-го и 4-го генотипов курс лечения 12 нед. с использованием пег-интерферона и РИБ, для 2-го генотипа курс лечения 12 нед., 3-го генотипа курс лечения 24 нед. только с использованием РИБ.

## 7.7. Комбинация софосбувира с даклатасвиром, возможность лечения хронического гепатита С с генотипом 3а

Опыт применения СОФ совместно с ДКВ в лечении гепатита С всех генотипов описан Sulkowski [et al.] (рис. 7.22):

— ДКВ — ингибитор HCVNS5A комплекса (60 мг 1 р/день);  
 — СОФ — нуклеотидный ингибитор NS5В полимераза. Оба агента обладают высокой активностью против широкого спектра генотипов HCV (40 мг 1 р/день).

Учитывалось лечение SVR12 после 12 или 24 недель лечения		
HCV генотип 1 1a/1b n-126	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C: DCV + SOF</li> <li>• E: DCV + SOF + RBV</li> <li>• G: DCV + SOF</li> <li>• H: DCV + SOF + RBV</li> </ul>	Продолжение Продолжение 12SVR
HCV генотип 2/3 n-44	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ D: DCV + SOF</li> <li>■ F: DCV + SOF + RBV</li> </ul>	Продолжение SVR Наблюдается 12 нед.
HCV GT n-41 с неудачей лечения телапривиром и боцепривиром	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ J: DCV + SOF + RBV</li> <li>○ I: DCV + SOF + RBV</li> </ul>	24 нед. и наблюдается 12 нед.

Рис. 7.22. Схемы лечения ДКВ и СОФ

Высокие показатели УВО12 обнаружены при использовании СОФ + РБВ + пег-ИФН в течение 12 нед. у «наивных» пациентов и получавших ранее терапию пациентов с генотипом 3, в т. ч. с наличием цирроза. Эффективная и простая терапия, с хорошей переносимостью, короткой продолжительности.

Высокие показатели УВО12 при использовании СОФ + РБВ режима в течение 24 нед. у пациентов с генотипом 3 с противопоказаниями к применению ИФН или у пациентов, отказавшихся от приема ИФН, в т. ч. с наличием цирроза. Эффективная и простая терапия с хорошей переносимостью. Описание других схем терапии представлено в приложении 2.

## 7.8. Другие препараты прямого противовирусного действия

Ледипасвир — ингибитор белка HCV NS5A (рис. 7.23). Препарат разработан компанией Gilead Sciences. ЛЕД в комбинации с СОФ в фиксированных дозах одобрен для лечения HCV с генотипом 1. Может назначаться без пег-интерферона и РИБ.

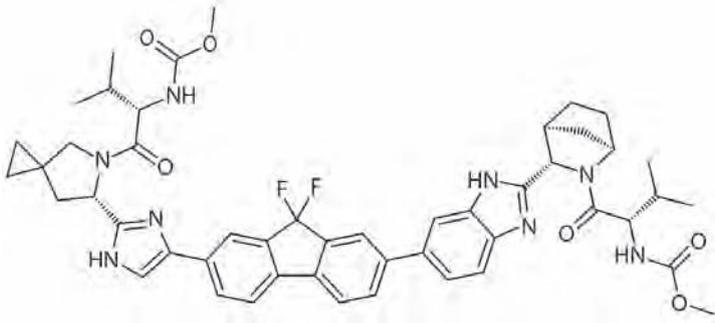


Рис. 7.23. Структурная формула ЛЕД

ЛЕД эффективен только в комбинации с другими ПППД для лечения пациентов с HCV, ранее получавших лечение и для впервые получающих терапию (Afdhal [et al.], 2014) (табл. 7.16).

Таблица 7.16

**Возможности использования ПППД при гепатите С**

Генотип/ режим	ДКВ + АСВ	СОФ + РИБ	СОФ + ЛЕД	PAR/r + O MB + ДАС	PAR/r + OMB	СОФ + СИМ	СОФ + ДКВ
1a	24 нед.	—	8— 12 нед.	12 нед. + РИБ	—	12 нед.	12 нед.
1b	24 нед.	—	8— 12 нед.	12 нед.	—	12 нед.	12 нед.
2	24 нед.	12 нед.	—	—	—	—	12 нед.
3	—	24 нед.	—	—	—	—	12 нед.
4	—	—	12 нед.	—	12 нед. + РИБ	12 нед.	12 нед.
5 или 6	—	—	12 нед.	—	—	—	12 нед.

**Литература к главе 7**

1. Бакулин И. «Тяжелые» категории пациентов с хроническим гепатитом С: возможности терапии // EASL. Endorsedevent. Белые ночи гепатологии. — СПб., 2015. — С. 70—71.

2. *Бакулин И. Г.* Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита С? // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 43. — С. 36—40.
3. *Бацких С. Н.* Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — № 4. — С. 23—31.
4. *Жданов К. В.* Исследование эффективности СОФ-содержащего режима при 1-м и 3-м генотипах HCV у российских пациентов. Первый шаг на пути элиминации гепатита С в России // EASL. Endorsedevent. Белые ночи гепатологии. — СПб., 2015. — С. 75—77.
5. *Знойко О. О.* Трудный пациент с гепатитом С и что изменится с приходом безинтерфероновой терапии // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. — 2014. — № 2. — С. 60—66.
6. *Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Климова Е. А.* [и др.] // Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. — МЗРФ. — М., 2013. — 91 с.
7. *Исаков В. А.* Ингибитор комплекса репликации NS5A в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С // EASL. Endorsedevent. Белые ночи гепатологии. — СПб., 2015. — С. 66—69.
8. *Рахманова А. Г., Романова С. Ю., Фирсов С. Л.* [и др.]. Система этапного лечения больных хроническим гепатитом В и С (ХГВ и ХГС) в инфекционных стационарах и поликлиниках города (по материалам городской противовирусной комиссии Санкт-Петербурга) // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2014. — С. 264.
9. *Рудакова А. В., Гусев Д. А., Усков А. Н.* [и др.]. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 91—98.
10. AbbVie // Press release 2014. — Accessed 21.03.14.
11. *Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P.* [et al.]. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N. Engl. J. Med. 2014; 370(20) : 1889—1898.
12. American Association for the Study of Liver Disease, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. — 2014 [Electronic resource]. — URL: <http://www.HCVguidelines.org/full-report-view> (accessed July 21, 2014).
13. *Avidan N. U., Goldstein D., Rozenberg L.* [et al.]. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCVcoinfected patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52(4) : 452—458.
14. *Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E.* [et al.]. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — 364 : 1207—1217.

15. *Bifano M., Hwang C., Oosterhuis B.* [et al.]. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir // *Antivir. Ther.* — 2013. — № 18 (7). — P. 931—940.
16. *Bourliere M., Khaloun A., Wartelle-Bladou C.* [et al.]. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. *Liver. Int.* 2012; 32 (suppl. 1): 113—119.
17. *Brau N., Salvatore M., Rios-Bedoya C. F.* [et al.]. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J. Hepatol.* 2006; 44 (1) : 47—55.
18. Bristol-Myers Squibb // *ClinicalTrials.gov*. A phase 3 comparative study of asunaprevir and daclatasvir combination therapy versus telaprevir therapy in Japanese HCV subjects [Electronic resource]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01718145>
19. *Bunchorntavakul C., Reddy K. R.* Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Aug. — № 42(3). — P. 258—272.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-4) : 1—207.
21. *Chayama K., Takahashi S., Toyota J.* [et al.]. Dual therapy with the non-structural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders // *Hepatology.* — 2012. — № 55. — P. 742—748.
22. *Cholongitas E., Papatheodoridis G. V.* (2014). Sofosbuvir: a novel oral agent for chronic hepatitis C. *Ann Gastroenterol* 27 (4) : 331—337.
23. *Dieterich D., Rockstroh J. K., Orkin C.* [et al.]. Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect. Dis.* — 2014.
24. *Dore G. J., Soriano V., Rockstroh J.* [et al.]. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS.* 2010; 24(6) : 857—865.
25. *Everson G. T., Sims K. D., Rodriguez-Torres M.* [et al.]. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection // *Gastroenterology.* — 2014. — № 146. — P. 420—429.
26. *Feld J. J., Kowdley K. V., Coakley E.* [et al.]. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 370 (17) : 1594—1603.
27. *Fontaine H., Lacombe K., Dhirer C.* [et al.]. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program // *J. Hepatol.* — 2015. — № 62 (suppl. 2). — P. 275.

28. Food and Drug Administration. SOVALDI (sofosbuvir) prescribing information. 2014 [Electronic resource]. — URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf) (accessed June 9, 2014).
29. *Forns X., Berenguer M., Herzer K.* [et al.]. On-treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation: interim data from the Phase II.
30. *Forns X., Lawitz E., Zeuzem S.* [et al.]. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial // *Gastroenterology*. — 2014; 146 : 1669—1679.
31. *Foster G., Hezode C., Bronowicki J.-P.* [et al.]. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infection. *Gastroenterology*. — 2011; 141 : 881—889.
32. *Fridell R. A., Qiu D., Wang C.* [et al.]. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2010. — № 54. — P. 3641—3650.
33. *Fridell R. A., Wang C., Sun J. H.* [et al.]. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations // *Hepatology*. — 2011. — № 54. — P. 1924—1935.
34. *Gao M.* Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors // *Curr Opin Virol*. — 2013. — № 3. — P. 514—520.
35. *Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L.* [et al.]. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. — 2009. — 49. — P. 1335—1374.
36. *Grint D., Peters L., Rockstroh J. K., Rakmanova A. G.* [et al.]. Liver-related death among HIV / hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals // *AIDS*. — 2015. — № 29. — P. 1205—1215.
37. *Hezode C., Fontaine H., Dorival C.* [et al.]. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis // *Gastroenterology*. — 2014; 147: 132—142.
38. *Jacobson I. M., Dore G. J., Foster G. R.* [et al.]. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; published online June 4 [Electronic resource]. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60494-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60494-3).
39. *Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K. V.* [et al.]. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 : 1867—1877.

40. «Janssen» Therapeutics. OLYSIO (Simeprevir) Prescribing information. — 2014. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf) (accessed June 9, 2014).
41. Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R. [et al.]. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 370(20) : 1879—1888.
42. Kowdley K. V., Lawitz E., Poordad F. [et al.]. Phase 2b trial of interferon free therapy for hepatitis C virus genotype 1 // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Jan 16. — 370(3) : 222—32.
43. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K. [et al.]. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection // *Hepatology.* — 2014. — № 59. — P. 2083—2091.
44. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. [et al.]. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 368 : 1878—1887.
45. Lawitz E., Sulkowski M. S., Ghalib R. [et al.]. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon or ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. — *Lancet*, 2014; published online July 28 [Electronic resource]. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61036-9)
46. Lenz O., Fevery B., Verbinen T. [et al.]. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in phase IIB/III studies // *Hepatology.* — 2013. — 58 (suppl. 1) : 1101 (abstr).
47. Lok A. S., Gardiner D. F., Hezode C. [et al.]. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without Peg IFN/PIB for hepatitis C virus genotype 1 null responders // *J. Hepatol.* — 2014. — № 60. — P. 490—499.
48. Luetkemeyer A. F., Wyles D. L. CROI2015: highlights of viral hepatitis therapy // *Top Antivir Med.* — 2015. — Mar-Apr. — 23 (1). — P. 66—76.
49. Macias J., Berenguer J., Japon M. A. [et al.]. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009; 50(4) : 1056—1063.
50. Manns M. P., von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2013. — № 12. — P. 595—610.
51. Manns M., Marcellin P., Fred Poordad F. P. [et al.]. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2014; published online June 4 [Electronic resource]. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60538-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9).
52. Manns M., Pol S., Jacobson I. M. [et al.]. On behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // *Lancet.* — 2014. — № 1. — 384 (9954). — P. 1597—15605.

53. *Manns M., Pol S., Jacobson I. M.* [et al.]. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study [published online ahead of print July 28, 2014]. — *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(14)61059-X.
54. *Manos M. M., Shvachko V. A., Murphy R. C.* [et al.]. Distribution of hepatitis C virus genotypes in a diverse US integrated health care population // *J. Med. Virol.* — 2012. — 84. — P. 1744—1750.
55. *McPhee F., Sheaffer A. K., Friborg J.* [et al.]. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — № 56. — P. 5387—5396.
56. *Muir A. J., Poordad F., Lalezari J.* [et al.]. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis // *JAMA.* — 2015. — № 313. — P. 1736—1744.
57. *Negro F., Alberti A.* The global health burden of hepatitis C virus infection // *Liver. Int.* 2011. — 31 (suppl. 2). — P. 1—3.
58. *Nelson D. R., Cooper J. N., Lalezari J. P.* [et al.]. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study // *Hepatology.* — 2015. — № 61. — P. 1127—1135.
59. *Omata M., Kanda T., Yu M. L.* [et al.]. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol. Int.* 2012; 6 : 409—435.
60. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. — 2014 [Electronic resource]. — URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
61. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Electronic resource]. — URL: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
62. *Pawlotsky J. M.* New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges // *Gastroenterology.* — 2014. — 146 : 1176—1192.
63. *Piroth L., Paniez H., Taburet A. M.* [et al.]. ANRS HC30 QUADRIH Study Group. High Cure Rate With 24 Weeks of Daclatasvir-Based Quadruple Therapy in Treatment-Experienced, Null-Responder Patients With HIV. Hepatitis C Virus Genotype 1/4 Coinfection: the ANRS HC30 QUADRIH Study // *Clin Infect Dis.* — 2015. — May 14.
64. *Poordad F., Schiff E. R., Vierling J. M.* [et al.]. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-

- transplant recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study // *J. Hepatol.* — 2015. — № 62 (suppl. 2). — P. 261—262.
65. *Poordad F., Sievert W., Mollison L.* [et al.]. UNITY-1 Study Group. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection // *JAMA.* — 2015. — May 5. — 313 (17). — P. 1728—1735.
  66. *Rigat K. L., Lu H., Wang Y. K.* [et al.]. Mechanism of inhibition for BMS-791325, a novel non-nucleoside inhibitor of hepatitis C virus NS5B polymerase // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Nov 28. — 289 (48). — P. 33456—33468.
  67. SBASSE Biology Seminars — 2013 Lahore University of Management Sciences LUMS [Electronic resource]. — URL: <http://pakmed.net/college/>
  68. SLD/IDSA/IAS — USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at [Electronic resource]. — URL: <http://www.HCVguidelines.org>.
  69. *Sulkowski M. S., Gardiner D. F., Rodriguez-Torres M.* [et al.]. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection // *N. Eng. J. Med.* — 2014. — № 370. — P. 211—221.
  70. *Sulkowski M. S., Mehta S. H., Torbenson M. S.* [et al.]. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults // *AIDS.* — 2007. — 21 (16). — 2209—2216.
  71. *Sulkowski M. S., Thomas D. L., Chaisson R. E.* [et al.]. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection // *JAMA.* — 2000. — 283 (1): 74—80.
  72. *Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F.* [et al.]. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options // *J. Hepatol.* — 2013. — 58 (4): 655—662.
  73. The European Association for the Study of the Liver (EASL) // Recommendations on treatment of hepatitis C. — 2015.
  74. *Verma S., Goldin R. D., Main J.* Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis? *BMC Res Notes.* — 2008. — 1 : 46.
  75. *Vierling J. M., Lataillade M., Gane E. J.* [et al.]. Sustained virologic response (SVR12) in HCV genotype 1 patients receiving peginterferon lambda in combination with ribavirin and either daclatasvir or asunaprevir: interim results from the D-LITE study // *Hepatology.* — 2012. — 56 : 1522—1523.
  76. *Wang C., Jia L., O'Boyle D. R.* [et al.]. Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2014. — № 58. — P. 5155—5163.

77. World Health Organization. — Hepatitis C key facts. WHO fact sheet. — № 164. — April, 2014 [Electronic resource]. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (accessed June 9, 2014).
78. *Wyles D., Ruane P., Sulkowski M.* [et al.]. Daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV/HCV coinfection: ALLY-2 study // Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle. — WA. 2015.
79. *Zeuzem S., Andreone P., Pol S.* [et al.]. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364 : 2417—2428.
80. *Zeuzem S., Hezode C., Bronowicki J-P.* [et al.]. Daclatasvir in combination with simeprevir ± ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection // *Top Antivir Med.* — 2014. — № 22. — P. 34—35.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ РАБОТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ СО СПИД И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА<sup>3</sup>

**(В память об авторах издания «Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени» (2006) А. Е. Борисове и Е. Н. Виноградовой мы публикуем данную статью)**

В 2001 г. по инициативе Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга на базе городской инфекционной больницы № 10 (в настоящее время Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, главный врач профессор Е. Н. Виноградова) была создана хирургическая служба по оказанию плановой хирургической помощи гепатологическим больным.

Актуальность создания службы определялась несколькими причинами. Хронические вирусные заболевания печени в настоящее время представляют серьезную проблему здравоохранения. По результатам парламентских слушаний в Государственной Думе (2001) отмечено, что «вирусные гепатиты приобрели катастрофические масштабы и представляют реальную угрозу для здоровья нации, по прогнозам ВОЗ, в последующие 10—20 лет хронический гепатит С станет основной проблемой национальных органов здравоохранения, на 60 % может увеличиться количество больных циррозом печени и в 2 раза — смертность от заболеваний печени». Самыми частыми осложнениями цирроза печени, значительно ухудшающими прогноз заболевания, являются острые пищеводно-желудочные кровотечения, рефрактерный асцит, энцефалопатия и печеночная кома.

В соответствии с последней классификацией заболевания печени, принятой на конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г., циррозу печени отведено место конечной стадии эволюции хронических, главным образом вирусных, гепатитов. Это определяет необходимость

---

<sup>3</sup>Первый опыт работы хирургической службы Центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга / А. Е. Борисов, Е. Н. Виноградова, В. А. Кашенко, А. Баранов, А. В. Зайцев, П. Ю. Щербаков, В. О. Галкин, А. Е. Карелов, Н. С. Тетерина, А. В. Репина ; СПбМАПО, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков : сборник работ к летнему юбилею города / под ред. А. Г. Рахмановой, А. Яковлева. — СПб. : Изд-во НИИХ СПбГУ, 2003. — 172 с.

преимущества в лечении больного. Другим современным принципом лечения гепатологических больных является мультимодальность, комплексное использование широкого спектра диагностических и лечебных методов. Поэтому успешное лечение заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны невозможно без кооперации широкого спектра специалистов: гепатохирургов, гастроэнтерологов, инфекционистов, рентгенологов и радиологов, специализированных в области гепатологии. Фактически это означает, что на современном уровне развития клинической методологии гепатология становится отдельной областью медицинских знаний.

Не менее остро стоит проблема выбора метода лечения при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны. Появление новых малоинвазивных технологий изменило тактику лечения многих заболеваний. Наряду с традиционными хирургическими вмешательствами в последнее время широкое развитие получили методы рентгеноэндovasкулярной, эндобилиарной, эндоскопической и лапароскопической хирургии, которые существенно расширили возможности оказания помощи наиболее тяжелой категории больных. Многообразие известных в настоящее время способов лечения и неоднозначное отношение к ним значительно усложняет принятие правильного тактического решения в каждом конкретном случае.

Существенный разрыв между современными достижениями мировой гепатобилиарной хирургии и существующим уровнем оказания помощи данной категории больных в Санкт-Петербурге явился одной из серьезных причин создания специализированной гепатохирургической службы на базе инфекционного центра. Создание хирургической службы предполагало решение двух основных задач. Первая — оказание хирургической помощи больным, инфицированным гемоконтактными вирусами гепатита и иммунодефицита человека. В этой области служба работает в тесном сотрудничестве с ведущими специалистами в различных областях хирургии, гинекологии и урологии, предоставляя возможность госпитализации и операции в условиях соблюдения современных принципов защиты хирурга и пациента.

Вторая задача — оказание специализированной гепатохирургической помощи гепатологическим больным, у большинства из которых имеются проявления хронического вирусного гепатита. По данным наших сотрудников, общая частота выявления любого из маркеров хронических вирусных гепатитов среди городских больных, которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия, составила 37,5 %. Наиболее часто (18,8 % больных) выявляли антиHВсog-IgM. Еще более драматичными оказались результаты оценки гистологической картины биоптатов печени (морфологические заключения Д. В. Комаровой). Признаки вирусного поражения печени различной степени выраженности обнаружены у 95,8 % больных желчекаменной болезнью в популяции Санкт-Петербурга.

Полученные результаты нуждаются в адекватной интерпретации. С одной стороны, складывается впечатление о значительно большей по сравнению с эпидемиологическими данными распространенности хронических вирусных поражений печени. С другой стороны, необходимо оценивать клиническую значимость выявленных морфологических изменений в печени. Однако на современном этапе решения данной проблемы мы считаем целесообразным и предпочтительным выполнение всего спектра операций на печени, желчных путях и поджелудочной железе именно в специализированных гепатохирургических центрах.

Хирургическая служба обладает оперблоком, состоящим из двух операционных со всеми необходимыми вспомогательными помещениями и укомплектованным лапароскопическими стойками и наборами, рентгено-телевизионным комплексом, комплексом для оперативной внутриполостной эндоскопии.

Лечебная работа осуществляется тремя хирургами (заведующий и два ординатора), анестезиологом, четырьмя медсестрами (старшая, операционная, перевязочная и медсестра-анестезист). Заведующий оперблоком является сотрудником кафедры хирургии им. Н. Д. Монастырского. Ведение больных осуществляется совместно с гепатологом-инфекционистом. Анестезиолог оперблока интегрирован в отделение реанимации Центра. Для выполнения специализированных вмешательств привлекаются специалисты из других учреждений города. Методологическое и клиническое руководство хирургической службой осуществляет кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского МАПО.

За 1,5 года сотрудниками отделения выполнено 530 лечебных вмешательств, включая 41 традиционную и 156 лапароскопических операций (холецистэктомия, герниопластика), 46 малых оперативных вмешательств (вскрытие абсцессов), 34 эндоскопических процедуры (ЭРХПГ, эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода), 253 перкутанных биопсий печени.

Операционная летальность составила 0,9 %. Погибла одна пациентка, оперированная по поводу опухоли Клацкина (рак области бифуркации желчных протоков), и четверо больных с пищеводно-желудочным варикозным кровотечением.

В заключение необходимо констатировать, что первая в мире хирургическая служба по оказанию плановой гепатохирургической помощи на базе инфекционного центра состоялась. С учетом усугубления эпидемиологической обстановки в России первый опыт работы Центра подтверждает целесообразность создания подобных многопрофильных гепатологических центров.

## Приложение 2

### Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) по лечению гепатита С 2015 г.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver // J Hepatol. — 2015, Jul; 63(1):199—236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025. Epub 2015 Apr 21.

#### Краткая версия

#### СОДЕРЖАНИЕ

1. Диагностика острого и хронического гепатитов С
2. Скрининг хронического гепатита С
3. Цели и конечные точки лечения ХГС
4. Оценка до начала терапии
5. Показания к лечению: кого следует лечить?
6. Лекарственные взаимодействия
7. Лечение хронического гепатита С, в т. ч. у пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью)
  - Лечение 1-го генотипа ХГС-инфекции*
  - Лечение 2-го генотипа ХГС-инфекции*
  - Лечение 3-го генотипа ХГС-инфекции*
  - Лечение 4-го генотипа ХГС-инфекции*
  - Лечение 5-го или 6-го генотипа ХГС-инфекции*
8. Мониторинг лечения
  - Мониторинг эффективности лечения*
  - Правила прекращения (бесполезность) лечения*
  - Мониторинг безопасности лечения*
  - Мониторинг лекарственных взаимодействий*
9. Мероприятия по улучшению приверженности к лечению
10. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения
11. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом
12. Лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени
  - Пациенты с декомпенсированным циррозом без показания к трансплантации печени*
  - Пациенты с ГЦК без показания к трансплантации печени*
  - Пациенты с показанием к трансплантации печени*
  - Рецидив после трансплантации печени*
13. Лечение особых групп
  - Коинфекция ВИЧ*
    - Проявления хронического гепатита С, опосредованные иммунным комплексом*
    - Гемодиализные пациенты*
    - Реципиенты трансплантатов солидных органов (за исключением печени)*
    - Лица, активно употребляющие наркотики, и пациенты, получающие заместительную терапию*
    - Гемоглобинопатии*
    - Кровотечения*

14. Наблюдение пациентов, не получавших лечения, и пациентов с неэффективным лечением
15. Лечение острого гепатита С
16. Конфликт интересов
17. Таблицы

**Таблица 1.** Применявшаяся степень доказательности (адаптировано из системы GRADE)

**Таблица 2.** Показания к лечению хронического гепатита С в 2015 г.: кого и когда следует лечить?

**Таблица 3.** Препараты для лечения ХГС, одобренные в Европейском союзе в 2015 г.

**Таблица 4А.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ

**Таблица 4В.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств

**Таблица 4С.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов для снижения уровня липидов

**Таблица 4D.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, воздействующих на центральную нервную систему

**Таблица 4Е.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

**Таблица 4F.** Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и иммуносупрессантов

**Таблица 5.** Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С без цирроза, включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN- $\alpha$  и рибавирина

**Таблица 6.** Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN- $\alpha$  и рибавирина

**Таблица 7.** Рекомендации по повторному лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия

**Координатор:** Жан Мишель Павлотски  
(Jean-Michel  
Pawlotsky)

**Члены комиссии:**

Алессіо Агемо (Alessio Aghemo,  
руководящий совет EASL)  
Дэвид Блэк (David Back)  
Джозеффи Душейко (Geoffrey Dusheiko)  
Ксавьер Форнс (Xavier Fornс)  
Массимо Пуоти (Massimo Puoti)  
Кристоф Саррацин (Christoph Sarrazin)

Бюро Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL)  
7 rue Daubin, 1203 Женева,  
Швейцария Тел.: (+41) 228070367  
Факс: (+41) 22510 24 00  
e-mail: easloffice@easloffice.eu

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус гепатита С (Hepatitis C virus, ХГС, HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты продолжительного воздействия ХГС могут варьироваться от минимальных изменений до выраженного фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Количество хронически инфицированных лиц в мире составляет около 160 млн, но большинство из них не знает о своей болезни. Внедрение расширенных критериев для скрининга ХГС является предметом крупных дебатов между различными заинтересованными сторонами. За последние два десятилетия существенно продвинулась вперед лечебная работа с пациентами, страдающими заболеваниями печени, ассоциированными с ХГС. Эти подвижки происходят благодаря улучшению понимания патофизиологии заболевания, усовершенствованию диагностических процедур и улучшению терапии и профилактики.

Данные рекомендации по лечению гепатита С, разработанные EASL, предназначены для содействия врачам и другим работникам здравоохранения, а также пациентам и заинтересованным лицам, в процессе принятия клинического решения. В них описываются оптимальные варианты ведения пациентов с острыми и хроническими инфекциями, ассоциированными с ХГС.

Данные рекомендации распространяются на препараты, которые были разрешены к применению в Европейском союзе на момент публикации.

### 1. Диагностика острого и хронического гепатитов С

- Определение антител к HCV является диагностической пробой первой линии при HCV инфекции (A1)
- В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с ослабленным иммунитетом проба на РНК HCV должна быть частью первоначальной оценки (A1)
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода (A1)
- Пациенты, положительные по анти-HCV и отрицательные по РНК HCV, подлежат повторному тестированию на РНК HCV спустя 3 месяца для подтверждения выздоровления (A1)

### 2. Скрининг хронического гепатита С

- Скрининг ХГС должен быть рекомендован для целевых популяций, определяемых исходя из местной эпидемиологии инфекции ХГС, в идеальном случае в рамках государственных программ (A1)

- Скрининг ХГС должен основываться на определении ХГС антител (A1)
- В целях содействия скринингу ХГС антител и улучшения доступа к лечению вместо классического иммуноферментного анализа возможно использование быстрых диагностических тестов (B1)
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода для выявления пациентов с текущей инфекцией (A1)

### 3. Цели и конечные точки лечения ХГС

- Целью лечения является элиминация ХГС-инфекции для предотвращения цирроза печени, декомпенсации цирроза, ГЦК, тяжелых внепеченочных проявлений и смерти (A1)
- Конечной точкой лечения является неопределяемость РНК HCV при определении чувствительным методом (< 15 МЕ/мл) через 12 недель (УВО 12) и 24 недели (УВО 24) после завершения лечения (A1)
- У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность развития ГЦК. У таких пациентов наблюдение за ГЦК должно быть продолжено после элиминации ХГС (A1)
- У пациентов с декомпенсированным циррозом элиминация ХГС снижает необходимость трансплантации печени. Влияние элиминации ХГС на среднесрочную и долгосрочную выживаемость у таких пациентов неизвестно (B2)

### 4. Оценка до начала терапии

- Следует установить причинно-следственную связь между ХГС-инфекцией и заболеванием печени (A1)
- Необходимо оценить влияние сопутствующих заболеваний на прогрессирование поражения печени и принять соответствующие корректирующие меры (A1)
- До начала терапии должна быть оценена тяжесть поражения печени. Выявление пациентов с циррозом особенно важно, поскольку прогноз у них подвержен изменению, и схема лечения может быть адаптирована (A1)
- Первоначально стадии фиброза могут быть оценены неинвазивными методами, биопсия печени предназначена для случаев, где есть сомнения или подозревается дополнительная этиология (A1)
- Обнаружение и количественное определение РНК ХГС должны быть выполнены чувствительным методом с нижним пределом обнаружения < 15 МЕ/мл (A1)
- Генотип ХГС и подтип 1-го генотипа (1a/1b) должен определяться до начала лечения и будет обуславливать выбор терапии (A1)

- Определение IL28В не является необходимым условием для лечения гепатита С новыми противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) (A1)
- Тестирование на резистентность к ХГС не следует производить перед лечением, так как у пациентов как без, так и с определяемыми количествами резистентных вариантов при секвенировании популяций до начала лечения наблюдается очень высокая частота УВО (за исключением пациентов, инфицированных подтипом 1а, получающих комбинацию PegIFN-α, рибавирина и симепревира) (A1)

## 5. Показания к лечению: кого следует лечить?

- Всех пациентов с компенсированным или декомпенсированным хроническим поражением печени, вызванным ХГС, как получавших, так и не получавших лечение ранее, следует рассматривать как кандидатов на лечение (A1)
- Лечение пациентов с выраженным фиброзом или циррозом (F3—F4 по шкале METAVIR) должно быть приоритетным (A1)
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) должны безотлагательно получать лечение схемой без IFN (A1)
- Лечение должно быть приоритетным независимо от стадии фиброза, у пациентов с коинфекцией ВИЧ или HBV, пациентов в пред- и посттрансплантационных условиях, пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С, нефропатия, ассоциированная с иммунным комплексом ХГС, и неходжкинская В-клеточная лимфома) и у пациентов с изнуряющей усталостью (A1)
- Лечение должно быть приоритетным независимо от стадии фиброза у пациентов в группе риска передачи ХГС, включая лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, связанные с сексуальными практиками высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализных пациентов и лиц, находящихся в местах заключения (B1)
- Лечение оправдано для пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR) (A2)
- У пациентов без поражений или с менее тяжелыми поражениями печени (F0—F1 по шкале METAVIR) и без вышеприведенных внепеченочных проявлений показания и сроки терапии могут быть индивидуализированы (B1)
- Лечение не рекомендовано для пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями (B1)

## 6. Лекарственные взаимодействия

- При применении ПППД для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно когда ПППД применяются в комбинациях без IFN. В связи с этим необходимо следовать строгим правилам. По мере накопления данных рекомендации относительно противопоказаний и корректировки доз можно получить в Таблицах 4А—4F настоящего документа и на регулярно обновляемом сайте [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (B1)
- Применение схем на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любых ингибиторов протеазы ВИЧ, усиленных либо не усиленных ритонавиром, не рекомендуется для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир (A1)
- Дневная доза даклатавира должна быть скорректирована до 30 мг/сут у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир, и до 90 мг/сут у пациентов, получающих эфавиренз (B2)
- Данные о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными препаратами отсутствуют (A2)
- Комбинация софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе может применяться со всеми антиретровирусными препаратами. Однако данная схема по возможности не должна применяться с комбинациями тенофовир/эмтрицитабин и атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир или элвитегравир/кобицистат, или применяться с осторожностью и с частым мониторингом почечной функции (B1)
- Комбинация усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира не должна применяться с эфавирензом, этравирином или невирапином. Рилпивирин должен применяться с осторожностью, при условии периодического ЭКГ-мониторинга. Атазанавир и дарунавир должны приниматься без ритонавира. Другие ингибиторы протеазы в данной комбинации противопоказаны. Элвитегравир/кобицистат не должны применяться в данной схеме по причине дополнительного усиливающего эффекта (B1)

## 7. Лечение хронического гепатита С, в т. ч. у пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью)

- Показания к назначению противовирусной терапии у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ идентичны показаниям к применению у пациентов с моноинфекцией ХГС (A1)
- Несмотря на соответствующие стоимости этих вариантов, схемы без IFN, если таковые доступны, являются лучшими вариантами лечения пациентов с моноинфекцией ХГС, а также пациентов с коинфек-

цией ВИЧ с компенсированным (класс А по шкале Чайлд- Пью) или декомпенсированным (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) циррозом в связи с вирусологической эффективностью, простотой применения и переносимостью этих схем (A1)

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ могут применяться те же безинтерфероновые схемы лечения, что и у пациентов без инфекции ВИЧ, поскольку вирусологические результаты лечения в этих случаях идентичны (A1)

### **Лечение 1-го генотипа ХГС-инфекции**

В 2015 г. для пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, предусмотрено 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с IFN и 4 схемы без IFN. Комбинация софосбувира и рибавирина не должна применяться у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС. Если ни один из предложенных вариантов недоступен, двойная терапия комбинацией PegIFN- $\alpha$  и рибавирина или тройная терапия комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и теллапревира либо боцепревира остаются приемлемыми вариантами лечения избранных пациентов с вероятностью ответа на эти схемы до появления новых доступныхПППД; см. предыдущие рекомендации EASL.

#### **Генотип 1, вариант 1 с интерфероном**

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель (A1)

#### **Генотип 1, вариант 2 с интерфероном**

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и симепревира ежесуточно (150 мг) (A1)
- Эта комбинация не рекомендуется для пациентов, инфицированных подтипом 1a, имеющих определяемую замену Q80K в последовательности протеазы NS3 в начале исследования (анализ прямой последовательности) (A1)
- Симепревир следует назначать в течение 12 недель в комбинации с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином. Затем PegIFN- $\alpha$  и рибавирин следует вводить отдельно в течение еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам с предыдущим рецидивом, в том числе пациентам с циррозом, и в течение еще 36 недель (общая продолжительность

лечения 48 недель) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом **(B1)**

- Во время лечения следует проводить мониторинг уровня РНК ХГС. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС > 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12-й неделе или 24-й неделе **(A2)**

### *Генотип 1, вариант 1 без интерферона*

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой 1 раз в сутки **(A1)**
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина **(A1)**
- Продолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения, если их исходный уровень РНК ХГС ниже 6 миллионов (6,8 Log) МЕ/мл. Это следует делать с осторожностью, особенно у пациентов с фиброзом в стадии F3, до демонстрации точности определения уровня РНК ХГС в этом диапазоне значений и основанного на реальной практике подтверждения того, что 8 недель лечения достаточно для достижения высоких показателей УВО **(B1)**
- Пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) **(A1)**
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**
- Лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира с рибавирином в фиксированной дозе можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов < 75 × 103/мкл **(B2)**

### *Генотип 1, вариант 2 без интерферона*

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) и дасабувира (250 мг) (одна таблетка 2 раза в сутки) **(A1)**

- Пациенты без цирроза, инфицированные подтипом 1b, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель без рибавирина (**A1**)
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1b, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (**A1**)
- Пациенты без цирроза, инфицированные подтипом 1a, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (**A1**)
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1a, должны получать данную комбинацию с течением 24 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (**A1**)

### *Генотип 1, вариант 3 без интерферона*

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежедневно (400 мг) и симепревира ежедневно (150 мг) без IFN в течение 12 недель (**A1**)
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (**B1**)
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель (**B1**)

### *Генотип 1, вариант 4 без интерферона*

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) без IFN в течение 12 недель (**A1**)
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (**B1**)
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель (**B1**)

## **Лечение 2-го генотипа ХГС-инфекции**

Лучшим вариантом терапии первой линии для пациентов, инфицированных 2-м генотипом ХГС, является комбинация софосбувира и рибавирина без IFN. Другие варианты могут применяться у небольшого числа пациентов, не ответивших на данный вариант лечения. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN- $\alpha$  и рибавирина, согласно предыдущим рекомендациям EASL

### **Генотип 2, вариант 1**

- Пациентов, инфицированных 2-м генотипом ХГС, следует лечить комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель (**A1**)
- Лечение следует продлить до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом, особенно если они получали лечение ранее (**B1**)

### **Генотип 2, вариант 2**

Пациентов с циррозом и/или ранее подвергавшиеся лечению можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или  $\geq$  75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель (**B1**)

### **Генотип 2, вариант 3**

- Пациентов с циррозом и/или ранее подвергавшиеся лечению можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель (**B1**)

## **Лечение 3-го генотипа ХГС-инфекции**

Для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС, доступны три варианта лечения. Комбинация софосбувира и рибавирина субоптимальна, особенно у пациентов с циррозом, ранее показавших неудачный ответ на лечение IFN и рибавирином. На основании данных, относящихся к другим генотипам, и результатам у малой группы пациентов, инфицированных 3-м генотипом, тройная терапия комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и софосбувира представляется полезной. Не содержащая IFN комбинация софосбувира и даклатасвира с или без рибавирина является еще одним привлекательным вариантом лечения пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС.

Ледипасвир оказывает значительно более слабое воздействие на 3-й генотип по сравнению с даклатасвиром *in vitro*. В клинических исследованиях в отсутствие контрольных групп с приемом софосбувира

и рибавирина по отдельности невозможно определить соответствующие роли ледипасвира и рибавирина в комбинации с рибавирином. Поэтому, несмотря на предыдущий опыт применения комбинации софосбувир плюс ледипасвир, она не рекомендуется для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС, до проведения дальнейших исследований у более многочисленных популяций с участием соответствующих контрольных групп. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN- $\alpha$  и рибавирина, согласно предыдущим рекомендациям EASL

### *Генотип 3, вариант 1*

- Пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**
- Данная комбинация является ценным вариантом для пациентов, не достигших УВО после лечения комбинацией софосбувира с рибавирином **(B1)**

### *Генотип 3, вариант 2*

- Пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 24 недель **(A1)**
- Данная терапия субоптимальна у пациентов с циррозом, ранее подвергавшихся лечению, и у пациентов, не достигших УВО после лечения схемой софосбувир плюс рибавирин. Таким пациентам следует предложить альтернативную схему лечения **(B1)**

### *Генотип 3, вариант 3*

- Пациентов без цирроза, инфицированных 3-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(A1)**
- Пациенты с циррозом, инфицированные 3-м генотипом ХГС, как не получавшие лечения ранее, так и подвергавшиеся лечению, должны получать данную комбинацию с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) в течение 24 недель до получения дополнительных данных о сравнительных результатах 12-недельного лечения с рибавирином и 24-недельного лечения с и без рибавирина у данной популяции **(B1)**

## **Лечение 4-го генотипа ХГС-инфекции**

В 2015 г. для пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, предусмотрено 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с IFN и 4 схемы без IFN. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN- $\alpha$  и рибавирина; см. предыдущие рекомендации EASL.

### **Генотип 4, вариант 1 с IFN**

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель (**B1**)

### **Генотип 4, вариант 2 с IFN**

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и симепревира ежесуточно (150 мг) (**B1**)
- Симепревив следует назначать в течение 12 недель в комбинации с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином. PegIFN- $\alpha$  и рибавирин затем следует вводить отдельно в течение еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам с предыдущим рецидивом, в том числе пациентам с циррозом, и в течение еще 36 недель (общая продолжительность лечения 48 недель) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом (**B1**)
- Во время лечения следует проводить мониторинг уровня РНК ХГС. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС > 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12-й неделе или 24-й неделе (**A2**)

### **Генотип 4, вариант 1 без интерферона**

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой 1 раз в сутки (**A1**)
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина (**A1**)
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1 генотипом ХГС, пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином еже-

суточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) **(B1)**

- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГС, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов < 75 × 103/мкл **(B1)**

#### *Генотип 4, вариант 2 без IFN*

- Пациентов без цирроза, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) без дасабувира **(B1)**
- Пациентов с циррозом, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) в течение 24 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) без дасабувира, до получения дополнительных данных **(B1)**

#### *Генотип 4, вариант 3 без IFN*

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и симепревира ежесуточно (150 мг) без IFN в течение 12 недель **(B2)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) **(B2)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель **(B2)**
- Генотип 4, вариант 4 без интерферона

#### *Генотип 4, вариант 4 без IFN*

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(B2)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) **(B2)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель **(B2)**

#### **Лечение 5-го или 6-го генотипа ХГС-инфекции**

Для пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, предусмотрено 3 варианта лечения: тройная терапия комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и софосбувира, не содержащая IFN комбинация софосбувира и ледипасвира и не содержащая IFN комбинация софосбувира и даклатасвира. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, остается приемлемым назначение PegIFN- $\alpha$  и рибавирина.

#### *Генотип 5 или 6, вариант 1*

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**

#### *Генотип 5 или 6, вариант 2*

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN- $\alpha$  еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(A1)**
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГС, пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) **(B1)**

- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГС, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов  $< 75 \times 10^3/\text{мкл}$  **(B1)**

### *Генотип 5 или 6, вариант 3*

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(B1)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела  $< 75$  кг или  $> 75$  кг соответственно) **(B1)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать возможность продления лечения до 24 недель **(B1)**

## **8. Мониторинг лечения**

### **Мониторинг эффективности лечения**

- Для мониторинга уровней РНК ХГС во время и после лечения следует использовать ПЦР в режиме реального времени с нижним порогом определения  $< 15$  МЕ/мл **(A1)**
- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и софосбувира в течение 12 недель, РНК ХГС следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе и 12-й неделе (конец лечения) и через 12 или 24 недели после окончания терапии **(A2)**
- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и симепревира (12 недель плюс 12 или 36 недель PegIFN- $\alpha$  и рибавирина по отдельности), РНК ХГС следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе, 12-й неделе, 24-й неделе (конец лечения у ранее не получавших лечения и пациентов с предыдущим рецидивом), на 48-й неделе (конец лечения при частичном и нулевом ответе в анамнезе) и через 12 или 24 недели после окончания терапии **(A2)**
- У пациентов, получавших режим без IFN, РНК ХГС следует измерять в начале исследования, на 2-й неделе (оценка соблюдения),

4-й неделе, 12-й или 24-й неделе (в конце лечения у пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель соответственно) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (A2)

### **Правила прекращения (бесполезность) лечения**

- Лечение тройной комбинацией пегинтерферона, рибавирина и симепревира должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС > 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12-й неделе или 24-й неделе (A2)
- Следует рассматривать немедленный переход на схему лечения с применением ингибитора протеазы и интерферона, или безинтерфероновую схему без ингибитора протеазы (B1)
- Для других схем лечения правила бесполезности не определены (A1)

### **Мониторинг безопасности лечения**

- Женщины, способные к деторождению, и/или их партнеры мужского пола должны применять эффективные средства контрацепции во время лечения с содержанием рибавирина и в течение 6 месяцев после окончания лечения (A1)
- У пациентов, получавших PegIFN- $\alpha$  и рибавирин, следует оценивать клинические побочные эффекты при каждом визите, в то время как гематологические побочные эффекты должны быть оценены на 2-й и 4-й неделе терапии и в 4—8-недельном интервале после этого (A1)
- У пациентов, получающих софосбувир, следует регулярно проверять функцию почек (B1)
- При лечении симепревиrom может наблюдаться сыпь и повышение непрямого билирубина без изменения АЛТ (A1)
- Повышение непрямого билирубина редко наблюдается при комбинации усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира (A1)
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением почек корректировка дозы симепревира, софосбувира и ледипасвира или даклатасвира не требуется. В настоящее время не установлена приемлемая доза софосбувира для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (B2)
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением печени (по шкале Чайлд-Пью) корректировка дозы софосбувира и ледипасвира или даклатасвира не требуется (B2)
- Поскольку у пациентов с тяжелым поражением печени наблюдалось увеличение воздействия комбинации усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира, безопасность применения

данной комбинации у указанной группы требует дальнейшего изучения (B2)

### **Мониторинг лекарственных взаимодействий**

- Эффективность и токсичность препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, и потенциальные лекарственные взаимодействия подлежат контролю во время лечения (A1)
- По возможности следует приостановить назначение сопутствующих препаратов на период лечения ХГС или заменить взаимодействующий сопутствующий препарат на альтернативный, обладающий меньшим потенциалом взаимодействия (B1)

## **9. Мероприятия по улучшению приверженности к лечению**

- Лечение пациентов с ХГС должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт оценки и лечения ХГС (A1)
- Пациентам, инфицированным ХГС, следует объяснять важность приверженности к лечению для достижения УВО (A1)
- Компонентом в тактике ведения пациентов с социально-экономическими трудностями и эмигрантов должна являться социальная поддержка (B2)
- Для лиц, продолжающих активное употребление инъекционных наркотиков, является обязательным доступ к программам по снижению вреда (A1)
- Группы взаимопомощи следует расценивать как средство улучшения ведения пациентов с ХГС (B2)
- Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя во время противовирусной терапии
- Группы взаимопомощи следует расценивать как средство улучшения ведения пациентов с ХГС (B2)
- Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя во время противовирусной терапии. Пациенты с продолжающимся потреблением алкоголя во время лечения должны получать дополнительную поддержку во время противовирусной терапии (A1)
- Лечение инфекции ХГС может рассматриваться также для пациентов, активно употребляющих наркотики, при условии, что они хотят получать лечение, способны и готовы регулярно посещать врача. Кроме того, необходимо учитывать потенциальное лекарственное взаимодействие между назначенными и неназначенными препаратами (A1)

## **10. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения**

- У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК ХГС через 48 недель после лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК ХГС их следует снять с наблюдения (**B1**)
- Пациенты с циррозом и, возможно пациенты с выраженным фиброзом (F3), достигшие УВО, должны проходить ультразвуковое обследование на предмет ГЦК каждые 6 месяцев (**B1**)
- Следует реализовать руководства по ведению пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, несмотря на то что кровотечение из варикозных вен у пациентов с низким риском после достижения УВО встречается редко (если дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены) (**A2**)
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из лечения ХГС на основании предполагаемого риска повторного инфицирования (**B1**)
- Лицам с продолжающимся рискованным поведением следует объяснить риск повторного инфицирования с целью положительного изменения поведения (**B1**)
- После достижения УВО контроль повторного инфицирования ХГС посредством ежегодного определения РНК ХГС должен проводиться среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые связи с мужчинами, с продолжающимся рискованным поведением (**B2**)

## **11. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом**

- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN- $\alpha$  и рибавирина, должны получать повторное лечение как пациенты, ранее не получавшие лечения, согласно вышеприведенным рекомендациям в зависимости от генотипа ХГС (**A1**)
- Пациенты, инфицированные 1-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на тройную терапию комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и теллапревира либо боцепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира или софосбувира и даклатасвира с рибавирином без IFN в течение 12 недель (**A1**)
- Рекомендации к повторному лечению после неудачного ответа на лечение против ХГС схемами на основе ПППД второй волны базируются на непрямых свидетельствах и подлежат изменению при появлении новых данных (**A1**)

- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение схемами на основеППИД второй волны с или без PegIFN- $\alpha$ , с или без рибавирина, должны получать повторное лечение схемой без IFN в течение 12 недель с рибавирином в дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела. Может быть рассмотрено продление лечения до 24 недель с рибавирином, особенно у пациентов с выраженным поражением печени, включая выраженный фиброз (F3) и цирроз (F4) **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на монотерапию софосбувиром или лечение комбинацией софосбувира с рибавирином или софосбувира с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином, могут получать повторное лечение комбинацией софосбувира и симепревира (1-й и 4-й генотипы), софосбувира и даклатасвира (все генотипы) или софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира (1-й генотип) или усиленного ритонавиrom паритапревира с омбитасвиром (4-й генотип) **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м или 4-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и симепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиром или ледипасвиром **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN- $\alpha$ , рибавирина и даклатасвира, должны получить повторное лечение комбинацией софосбувира и симепревира (если они инфицированы 1-м или 4-м генотипом ХГС). Пациенты, инфицированные другими генотипами, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиром (2, 3, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира с ледипасвиром (5 и 6-й генотипы) **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м или 4-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией софосбувира и симепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиром или ледипасвиром **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией софосбувира и даклатасвира или софосбувира и ледипасвира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с симепревиrom (1-й и 4-й генотипы). Пациенты, инфицированные другими генотипами, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиром (2, 3, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира с ледипасвиром (5 и 6-й генотипы) в течение 24 недель **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м генотипом и показавшие неудачный ответ на тройную терапию комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира, должны получать повторное лечение схемой на основе софосбувира, например софос-

бувир и симепревир, софосбувир и ледипасвир или софосбувир и даклатасвир (B2)

- Пациенты, инфицированные 4-м генотипом и показавшие неудачный ответ на двойную терапию комбинацией усиленного ритонавиром паритапревира и омбитасвира, должны получать повторное лечение схемой на основе софосбувира, например софосбувир и симепревир, софосбувир и ледипасвир или софосбувир и даклатасвир (B2)
- В качестве альтернативы пациенты без срочной необходимости лечения могут ожидать появления новых данных и/или альтернативных вариантов лечения (A1)
- Эффективность и безопасность лечения тройной комбинацией с софосбувиром, ингибитором протеазы NS3 и ингибитором протеазы NS5A у пациентов, не ответивших на лечение схемой с содержанием ПППД, неизвестны (B2)
- Отсутствуют сведения о полезности тестирования на сопротивляемость ХГС (т. е. определение последовательностей области воздействия ПППД) перед повторным лечением пациентов, не ответивших на любые схемы лечения с содержанием ПППД (B2)

## 12. Лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени

### ***Пациенты с декомпенсированным циррозом без показания к трансплантации печени***

- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью, до 12 баллов), не ожидающие трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, угрожающих их жизни, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16—20 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира (все генотипы) с рибавирином в дозе, зависящей от массы тела, в течение 12 недель (B1)
- Пациенты с декомпенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацию софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 24 недель без рибавирина (B1)

### ***Пациенты с ГЦК без показания к трансплантации печени***

- Несмотря на отсутствие информации о положительном воздействии противовирусной терапии на снижение риска ГЦК в долгосрочной перспективе у пациентов, подвергающихся резекции или абляции ХГС-ассоциированной ГЦК, эти пациенты часто имеют выраженный фиброз и должны получать соответствующее противовирусное лечение поражений печени в соответствии с вышеприведенными рекомендациями (B2)

## **Пациенты с показанием к трансплантации печени**

- Пациентам, ожидающим трансплантацию, показана противовирусная терапия, т. к. она предупреждает реинфекцию трансплантата **(A1)**
- Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс лечения до трансплантации и оценить воздействие клиренса вируса на функцию печени, поскольку значительное улучшение функции печени в отдельных случаях может привести к снятию пациента с листа ожидания трансплантации **(B1)**
- Пациенты, ожидающие трансплантацию, должны получать лечение схемой без IFN с рибавирином в течение 12 или 24 недель, практически до момента трансплантации **(A1)**
- Пациенты с сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), у которых показанием к трансплантации является ГЦК, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16—20 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы), комбинацией усиленного ритонавира паритапревира, омбитасвира и дасабувира с рибавирином в течение 12 недель (генотип 1b) или 24 недель (генотип 1a), комбинацией усиленного ритонавира паритапревира и омбитасвира с рибавирином в течение 12 недель (4-й генотип), комбинацией софосбувира и симепревира с рибавирином в течение 12 недель (1 и 4-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы) **(B1)**
- У пациентов с компенсированным циррозом (класса А, по шкале Чайлд-Пью), ожидающих трансплантации, приемлемо лечение PegIFN- $\alpha$ , рибавирином и софосбувиром в течение 12 недель, если комбинации без IFN недоступны **(B2)**
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью), ожидающих трансплантации печени, можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы). Однако имеется ограниченный объем данных для пациентов с циррозом класса С > 12 баллов по шкале Чайлд-Пью или > 20 баллов по шкале MELD **(A1)**
- Оптимальное время лечения (т. е. до или после трансплантации) для максимизации выживаемости остается спорным вопросом и требует индивидуальной оценки **(B2)**
- В связи с ограниченным количеством данных о безопасности у пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантации печени, необходимы частые клинические и лабораторные обследования **(B2)**

## **Рецидив после трансплантации печени**

- Пациентов с рецидивом инфекции ХГС после трансплантации следует рассматривать как кандидатов на лечение (**A1**)
- Наличие острого холестатического гепатита либо умеренного или выраженного фиброза, или портальной гипертензии спустя 1 год после трансплантации предсказывает быстрое прогрессирование болезни и отторжение трансплантата и указывает о необходимости более срочного назначения противовирусного лечения (**A1**)
- Пациентов с рецидивом инфекции ХГС после трансплантации следует лечить режимом без IFN с рибавирином в течение 12 или 24 недель (**A1**)
- Пациентов после трансплантации без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы) без необходимости корректировки иммуносупрессивной дозы (**A1**)
- Пациентов после трансплантации без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира с рибавирином в течение 12 недель (генотип 1b) или 24 недель (генотип 1a с циррозом), комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира и омбитасвира в течение 12 или 24 недель с рибавирином (4-й генотип без или с циррозом соответственно) или комбинацией софосбувира и симепревира с рибавирином в течение 12 недель (1 и 4-й генотипы) с необходимостью корректировки иммуно-супрессивной дозы или, в случае применения комбинации софосбувир-симепревр, с необходимостью избегать применения циклоспорина А (**B1**)
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы). У этих пациентов лечение рибавирином можно начинать с дозы 600 мг/сут с последующей корректировкой дозы в зависимости от переносимости (**B1**)
- Корректировки дозы такролимуса или циклоспорина при совместном применении с комбинацией софосбувир-рибавирин, софосбувир-ледипасвир или софосбувир-даклатасвир не требуется (**A2**)

- В связи со значительным увеличением концентрации симепревира в плазме совместное применение симепревира и циклоспорина А у реципиентов трансплантатов печени не рекомендуется. При одновременном применении с такролимусом и сиролимусом не требуется изменения дозы симепревира, однако необходимо проводить регулярный мониторинг концентраций этих препаратов в крови (A2)
- При лечении комбинацией усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира доза такролимуса должна быть скорректирована до 0,5 мг один раз в неделю или 0,2 мг каждые 3 суток, в то время как доза циклоспорина А должна быть скорректирована до одной пятой суточной дозы, назначенной до лечения ХГС, один раз в сутки. Разрешается применение преднизона в дозах < 5 мг/сут, но применение ингибиторов mTOR не рекомендуется (A2)

### **13. Лечение особых групп**

#### ***Коинфекция ВИЧ***

- Пациентов следует лечить теми же схемами, следуя тем же правилам, что и для пациентов с моноинфекцией ХГС (B1)
- При значительном уровне репликации HBV до, в течение или после клиренса ХГС может быть показана одновременная терапия аналогами нуклеозидов и нуклеотидов HBV (B1)

#### ***Проявления хронического гепатита С, опосредованные иммунным комплексом***

- При лечении ХГС-ассоциированной лимфомы по необходимости должны применяться новые схемы без IFN, но влияние УВО на общий прогноз пока не изучено. Воздействие новых противовирусных терапий в сочетании с истощением пула В-клеток требует дальнейшего изучения. Требуется междисциплинарный подход с тщательным контролем функции печени (B1)
- Для лечения смешанной криоглобулинемии и болезни почек, ассоциированной с хронической ХГС-инфекцией, следует рассматривать подходящую противовирусную терапию. Требуется оценка роли ритуксимаба при болезни почек, ассоциированной с ХГС. Ускоренная ингибция репликации ХГС и высокие показатели УВО требуют корреляции с ответом на лечение поражения почек и криоглобулинемии. Тщательное наблюдение за нежелательными эффектами является обязательным (B1)

#### ***Гемодиализные пациенты***

- Гемодиализные пациенты, особенно те, которые являются подходящими кандидатами на трансплантацию почки, должны быть рассмотрены для противовирусной терапии (B1)

- Гемодиализные пациенты должны получать лечение не содержащей IFN схемой, по возможности без рибавирина в течение 12 недель для пациентов без цирроза и в течение 24 недель для пациентов с циррозом **(B1)**
- Симепревир, даклатасвир и комбинация усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира выводятся в процессе метаболизма через печень и могут применяться у пациентов с тяжелыми болезнями почек **(A1)**
- До появления новых данных софосбувир не следует вводить пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с терминальной стадией почечной недостаточности **(B2)**
- Сведения о необходимости корректировки дозы одобренных ПППД у пациентов с диализным лечением отсутствуют. Данные о безопасных дозах и эффективности для этой популяции отсутствуют. Эти препараты должны применяться с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и только в случае особой угрозы жизни у пациентов на диализе **(B1)**

### **Реципиенты трансплантатов солидных органов (за исключением печени)**

- Лечение ХГС-инфекции до трансплантации почки помогает избежать смертности, связанной с заболеваниями печени у посттрансплантационных пациентов и может предотвратить связанные с ХГС специфические причины дисфункции почечного трансплантата. Где это возможно, противовирусную терапию следует назначать потенциальным реципиентам трансплантата до их включения в список на трансплантацию почки. Эти пациенты должны получать лечение схемой без содержания интерферона, по возможности без рибавирина в течение 12 недель для пациентов без цирроза и в течение 24 недель для пациентов с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) в соответствии с вышеприведенными рекомендациями. Однако данные о безопасности и эффективности для этой популяции отсутствуют, и нет сведений о необходимости корректировки дозы новых ПППД. Поэтому эти препараты следует применять с особой осторожностью, и до появления новых данных софосбувир не следует назначать пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с терминальной стадией почечной недостаточности **(B1)**
- Реципиенты трансплантатов солидных органов с показаниями к лечению ХГС должны получать схемы без IFN в соответствии с вышеприведенными рекомендациями относительно схем лечения и лекарственного взаимодействия с циклоспорином и такролимусом, если необходимо **(B2)**

## **Активные потребители наркотиков и пациенты, находящиеся на постоянной заместительной терапии**

- Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН), должны регулярно и добровольно проходить тестирование на наличие антител к ХГС и в случае отрицательного результата повторять тестирование каждые 6—12 месяцев **(B1)**
- ЛУИН должны быть обеспечены чистым инъекционным инструментарием для потребления наркотиков и доступом к опиоидной заместительной терапии как части широкомасштабных комплексных программ снижения вреда, в том числе в местах заключения **(B1)**
- При санитарно-просветительной работе до начала лечения должны обсуждаться такие темы, как передача ХГС, факторы риска прогрессирования фиброза, лечение, риск повторного инфицирования и стратегии уменьшения вреда **(B1)**
- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление алкоголя, если очевидно выраженное поражение печени **(A1)**
- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление каннабиса, если очевидно выраженное поражение печени **(B2)**
- Лечение ХГС-инфекции у ЛУИН должно рассматриваться на индивидуальной основе и проводиться силами мультидисциплинарной команды специалистов **(A1)**
- Обследование до начала лечения должно включать в себя оценку жилья, уровня образования, аспекты культуры, социальную роль и поддержку, доходов, питания и потребления наркотиков и алкоголя. ЛУИН должны быть прикреплены к социальным службам поддержки и группам взаимопомощи, при их наличии **(A1)**
- Внутривенное употребление наркотиков в анамнезе и недавнее употребление наркотиков перед началом лечения не связано с уменьшением УВО, и решение о лечении должно приниматься на индивидуальной основе **(B1)**
- Лица, потребляющие наркотические вещества и алкоголь, или другие пациенты с текущими социальными проблемами и/или психическими заболеваниями в анамнезе, а также с более частым употреблением наркотиков во время лечения, являются группой риска с более низкой приверженностью к лечению и уменьшением вероятности достижения УВО. Они нуждаются в более тщательном мониторинге во время лечения и более интенсивной мультидисциплинарной поддержке **(B1)**
- Необходима оценка безопасности и эффективности применения новых схем, содержащих и не содержащих IFN у ЛУИН **(C1)**
- ЛУИН, получающих опиоидную заместительную терапию, следует лечить схемой без IFN **(B1)**

- Для лечения ЛУИН применяются те же схемы терапии ХГС, что и для не-ЛУИН. Специфическая коррекция дозирования метадона и бупренорфина при лечении не требуется, но должен быть предпринят мониторинг признаков опиоидной интоксикации или синдрома. Требуется дополнительные данные относительно даклтасвира (**B1**)
- Должна быть улучшена информированность о том, что трансплантация печени является вариантом лечения для пациентов с внутривенным употреблением наркотиков в анамнезе (**B1**)
- Опиоидная заместительная терапия (ОЗТ) не является противопоказанием к трансплантации печени, и лицам, получающим ОЗТ, не должно быть рекомендовано уменьшение или прекращение лечения (**B1**)

### **Гемоглинопатии**

- Показания к лечению ХГС одинаковы для пациентов с и без гемоглинопатий (**A1**)
- Пациенты с гемоглинопатиями должны получать лечение схемой, не содержащей IFN, без рибавирина (**B1**)
- У пациентов с гемоглинопатиями применяются те же схемы лечения ХГС, что и у пациентов без гемоглинопатий (**B1**)
- При необходимости применения рибавирина рекомендуется тщательное наблюдение и может потребоваться переливание крови (**B2**)

### **Кровотечения**

Показания к лечению ХГС одинаковы для пациентов с и без кровотечений (**A1**)

В связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями у пациентов с коинфекцией ХГС-ВИЧ, получающих антиретровирусные препараты, требуется тщательный выбор лекарственных средств (**A1**)

## **14. Наблюдение пациентов, не получивших лечения, и пациентов с неэффективным лечением**

- Необходимо регулярное наблюдение пациентов с хроническим гепатитом С, не получавших ранее лечения, и пациентов, предыдущее лечение которых было неэффективным (**A1**)
- Неинвазивные методы определения стадии фиброза наиболее пригодны для последующего наблюдения и оценки, проводимой с определенной периодичностью (**A1**)
- У пациентов с циррозом скрининг НСС следует продолжать в течение неограниченного срока (**A1**)

## 15. Лечение острого гепатита С

- На основании имеющихся данных монотерапия PegIFN- $\alpha$
- (PegIFN- $\alpha$ 2a, 180 мкг/кг в неделю, или PegIFN- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в неделю) в течение 12 недель может применяться у пациентов с острым гепатитом С. До 90 % пациентов, получивших лечение, достигают УВО (A1)
- У пациентов с острым гепатитом С с ВИЧ-коинфекцией терапия PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ 2a, 180 мкг/кг в неделю, или PegIFN- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в неделю) должна применяться в комбинации с ежедневным приемом рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или  $\geq$  75 кг соответственно) в течение 24 недель (B1)
- Несмотря на отсутствие данных, у этих пациентов могут применяться схемы без IFN с ожидаемыми высокими показателями УВО. Дозировки препаратов и продолжительность лечения могут быть такими же, как у пациентов с хроническим гепатитом С, без рибавирина, до появления новых данных, указывающих на то, что более короткие сроки лечения и/или менее интенсивное лечение является достаточным для достижения высоких показателей излечения инфекции (B1)
- В настоящий момент нет показаний для назначения IFN- $\alpha$  в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документированной трансмиссии HCV (B1)

## 16. Конфликт интересов

Жан Мишель Павлотски (Jean-Michel Pawlotsky)

*Гранты и поддержка исследований: компания Gilead.*

*Консультативный совет: компании Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck.*

*Лекции и доклады: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck и Roche.*

Алессио Агемо (Alessio Aghemo)

*Консультативный совет: компании Abbvie, Gilead, Janssen и Merck.*

*Лекции и доклады: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck и Roche.*

Дэвид Бэк (David Back)

*Гранты и поддержка исследований: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck и Viiv.*

*Консультативный совет: компании Abbvie, Gilead, Janssen и Merck.*

*Лекции и доклады: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.*

Джоффри Душейко (Geoffrey Dusheiko)

*Гранты и поддержка исследований: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck.*

*Консультативный совет: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck.*

*Лекции и доклады: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck.*

Ксавьер Форнс (Xavier Fornс)

*Гранты и поддержка исследований: компания Janssen.*

*Консультативный совет: компании Abbvie, Gilead и Janssen.*

*Лекции и доклады: компании Gilead и Janssen.*

Массимо Пуоти (Massimo Puoti)

*Гранты и поддержка исследований: компания Gilead.*

*Консультативный совет: компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.*

*Лекции и доклады: компании Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.*

Кристоф Саррацин (Christoph Sarrazin)

*Гранты и поддержка исследований: компании Abbott Molecular, Abbvie, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche и Siemens.*

*Консультативный совет: компании Abbott Molecular, Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.*

*Лекции и доклады: компании Abbott Molecular, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Qiagen и Siemens.*

## 17. Таблицы

**Таблица 1. Применявшаяся степень доказательности (адаптировано из системы GRADE)**

Уровень доказательности	Описание	Степень
Высокий	Последующие исследования, вероятно, не изменят нашего доверия к оценке эффекта	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, существенно повлияют на наше доверие к оценке эффекта и могут привести к переоценке	B
Низкий	Последующие исследования с высокой вероятностью существенно повлияют на наше доверие к оценке эффекта и приведут к переоценке. Любая оценка эффекта неоднозначна	C
Рекомендательность	Описание	Степень
Сильная	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость	1
Слабая	Разнообразие в предпочтениях и оценках или большая неопределенность. Меньшая степень уверенности, более высокие материальные или финансовые затраты	2

**Таблица 2. Показания к лечению хронического гепатита С в 2015 г.: Кого следует лечить и когда?**

Приоритетность лечения	Группа пациентов
Лечение показано	<ul style="list-style-type: none"> <li>Все пациенты с компенсированным и декомпенсированным поражением печени, ранее подвергавшиеся или не подвергавшиеся лечению</li> </ul>
Лечение должно быть приоритетным	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4), включая декомпенсированный цирроз</li> <li>Пациенты с коинфекцией ВИЧ</li> <li>Пациенты с коинфекцией гепатитом В</li> <li>Пациенты с показанием к трансплантации печени</li> <li>Пациенты с рецидивом ХГС после трансплантации печени</li> <li>Пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями</li> <li>Пациенты с изнуряющей усталостью</li> <li>Пациенты в группе риска передачи ХГС (лица, активно употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, связанные с сексуальными практиками высокого риска, женщины детородного возраста, желающие забеременеть, гемодиализные пациенты и лица, находящиеся в местах заключения)</li> </ul>
Лечение оправдано	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с умеренным фиброзом (F2)</li> </ul>
Лечение может быть отложено	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты без или с незначительным поражением (F0–F1) и без вышеупомянутых внепеченочных проявлений</li> </ul>
Лечение не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями</li> </ul>

**Таблица 3. Препараты для лечения ХГС, одобренные в Европейском союзе в 2015 г.**

Препарат	Лекарственная форма	Дозировка
Пегинтерферон альфа-2а	Раствор для инъекций, содержащий 180, 135 или 90 мкг PegIFN-62а	Одна подкожная инъекция в дозе 180 мкг в неделю (или меньше при необходимости снижения дозы)
Пегинтерферон альфа-2б	Раствор для инъекций, содержащий 50 мкг на 0,5 мл PegIFN-62b	Одна подкожная инъекция в дозе 1,5 мкг/кг в неделю (или меньше при необходимости снижения дозы)
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Две капсулы утром и 3 вечером при массе тела < 75 кг или Три капсулы утром и 3 вечером при массе тела ≥ 75 кг
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Симепревив	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Одна капсула один раз в сутки (утро)
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Паритапревив/омбитасвир/ ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в сутки (утро)
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в день (утром и вечером)

**Таблица 4А. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ**

Класс	Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
NRTIs (НИОТ)	Abacavir абакавир	•	•	•	•	•
	Didanosine диданозин	•	•	•	•	•
	Emtricitabine эмтрицитабин	•	•	•	•	•
	Lamivudine ламивудин	•	•	•	•	•
	Stavudine ставудин	•	•	•	•	•
	Tenofovir тенофовир	•	•	•	•	•
	Zidovudine зидовудин	•	•	•	•	•

Класс	Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
NNRTIs (ННИОТ)	Efavirenz эфавиренз	●	●	●	●*	●
	Etravirine этравирин	●	●	●	●	●
	Nevirapine невирепин	●	●	●	●	●
	Rilpivirine рилпивирин	●	●	●	●*	●
Ингибиторы протеазы	Atazanavir атазанавир	●	●	●	●*	●
	Atazanavir / ritonavir атазанавир / ритонавир	●	●	●	●*	●
	Darunavir / ritonavir дарунавир / ритонавир	●	●	●	●*	●
	darunavir / cobicistat дарунавир / кобицистат	●	●	●	●*	●
	Fosamprenavir фосампренавир	●	●	●	●*	●
Ингибиторы входа/ ин- тегразы	Lopinavir лопинавир	●	●	●	●*	●
	Saquinavir саквинавир	●	●	●	●*	●
	Dolutegravir долутегравир	●	●	●	●	●
Ингибиторы входа/ ин- тегразы	Elvitegravir /cobicistat элвитегравир / кобицистат	●	●	●	●*	●
	Maraviroc маравирок	●	●	●	●	●
	Raltegravir ральтегравир	●	●	●	●	●
		●	●	●	●	●

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир плюс ледипасвир; 3D — усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

\* Известное или ожидаемое повышение концентрации тенофовира в усиленных схемах и с эфавирензом и рилпивиринном при лечении комбинацией софосбувир плюс ледипасвир: требуется осторожность и частый мониторинг почечной функции.

#### Цветовые обозначения

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листах-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 4В. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств.**

Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Амфетамин	●	●	●	●	●
Каннабис	●	●	●	●	●
Кокаин	●	●	●	●	●
Диаморфин	●	●	●	●	●
Диазепам	●	●	●	●	●
Гамма-гидроксibuтират	●	●	●	●	●
Кетамин	●	●	●	●	●
MDMA (экстази)	●	●	●	●	●
Метамфетамин	●	●	●	●	●
Фенциклидин (PCP)	●	●	●	●	●
Темазепам	●	●	●	●	●

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир плюс ледипасвир; 3D — усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

**Цветовые обозначения**

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

o Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листах-вкладышах конкретных препаратов.

o Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)). Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 4С. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов для снижения уровня липидов**

Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Аторвастатин	●	●	●	●	●
Безафибрат	●	●	●	●	●
Эзетимиб	●	●	●	●	●
Фенофибрат	●	●	●	●	●
Флувастатин	●	●	●	●	●
Гемфиброзил	●	●	●	●	●
Ловастатин	●	●	●	●	●

Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Питавататин	●	●	●	●	●
Правастатин	●	●	●	●	●
Росувастатин	●	●	●	●	●
Симвастатин	●	●	●	●	●

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир плюс ледипасвир; 3D — усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

**Цветовые обозначения**

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

o Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

o Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 4D. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, воздействующих на центральную нервную систему**

Группа	Название	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антидепрессанты	Амитриптилин	●	●	●	●	●
	Циталопрам	●	●	●	●	●
	Дулоксетин	●	●	●	●	●
	Эсциталопрам	●	●	●	●	●
	Флуоксетин	●	●	●	●	●
	Пароксетин	●	●	●	●	●
	Сертралин	●	●	●	●	●
	Тразодон	●	●	●	●	●
	Тримипрамин	●	●	●	●	●
	Венлафаксин	●	●	●	●	●
Антипсихотические средства	Амисулпирид	●	●	●	●	●
	Арипипразол	●	●	●	●	●
	Хлорпромазин	●	●	●	●	●
	Клозапин	●	●	●	●	●
	Флупентиксол	●	●	●	●	●

Группа	Название	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антипсихотические средства	Галоперидол	●	●	●	●	●
	Оланзапин	●	●	●	●	●
	Кветиапин	●	●	●	●	●
	Рisperидон	●	●	●	●	●

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

#### Цветовые обозначения

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листах-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 4Е. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Взаимодействие ингибиторов прямого действия (ХГС DAAs) и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях**

Группа	Название	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антиаритмические препараты	Амиодарон	●	●	●	●	●
	Дигоксин	●	●	●	●	●
	Флекаинид	●	●	●	●	●
	Вернакалант	●	●	●	●	●
Антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты	Клопидогрел	●	●	●	●	●
	Дабигатран	●	●	●	●	●
	Варфарин	●	●	●	●	●
Бета-блокаторы	Атенолол	●	●	●	●	●
	Бисопролол	●	●	●	●	●
	Пропранолол	●	●	●	●	●
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин	●	●	●	●	●
	Дилтиазем	●	●	●	●	●
	Нифедипин	●	●	●	●	●

Группа	Название	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Препараты, применяемые при гипертонии и сердечной недостаточности	Алискирен	●	●	●	●	●
	Кандесартан	●	●	●	●	●
	Доксазозин	●	●	●	●	●
	Эналаприл	●	●	●	●	●

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

#### Цветовые обозначения

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

o Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

o Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)). Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 4F. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и иммуносупрессантов. Взаимодействие ингибиторов прямого действия (ХГС DAAs) и иммуносупрессантов**

Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Азатиоприн	●	●	●	●	●
Циклоспорин	●	●	●	●	●
Этанерцепт	●	●	●	●	●
Эверолимус	●	●	●	●	●
Микофенолата мофетил	●	●	●	●	●
Сиролимус	●	●	●	●	●
Такролимус	●	●	●	●	●

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

#### Цветовые обозначения

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

o Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

o Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

o Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

**Таблица 5. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С без цирроза, включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN- $\alpha$  и рибавирина**

Группа пациентов	Пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	Пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревир	Софосбувир, рибавирин	Софосбувир, ледипасвир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир	Софосбувир, симепревир	Софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для naïвных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	8—12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином 12 недель без рибавирина	Нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 1b	12 недель	12 недель (для naïвных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина
Генотип 2	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	Нет	24 недели	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель	12 недель (для naïвных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	12 недель без рибавирина	Нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель	Нет	Нет	12 недель без рибавирина	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина

**Таблица 6. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN-α и рибавирина**

Группа пациентов	Пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	Пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревир	Софосбувир, рибавирин	Софосбувир, ледипасвир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир	Софосбувир, симепревир	Софосбувир, дактасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для пациентов) или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	24 недели с рибавирином	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 1b					12 недель с рибавирином			
Генотип 2	12 недель	Нет	16—20 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	24 недели с рибавирином
Генотип 4	12 недель	12 недель (для пациентов) или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	Нет	24 недели с рибавирином	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина

**Таблица 7. Рекомендации по повторному лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия**

Генотип	Софосбувир, ледипасвир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир	Софосбувир, симепревир	Софосбувир, даклатасвир
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и телапревир или боцепревир	Генотип 1	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином
	Генотип 1	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз
Только софосбувир, в комбинации с рибавирином или с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз
Генотип 5 или 6	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз

Предыдущая терапия	Генотип	Софосбувир, ледипасвир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир	Софосбувир, симепревир	Софосбувир, даклатасвир
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и симепревир	Генотип 1 или 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 1	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и даклатасвир	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 4	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет
	Генотип 5 или 6	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз

Окончание таблицы 7

Предыдущая терапия	Генотип	Софосбувир, ледипасвир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	Ритонавир, паритапревир, омбитасвир	Софосбувир, симепревир	Софосбувир, даклатасвир
Софосбувир и симепревир	Генотип 1 или 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином, если фиброз F3 или цирроз

В настоящее время имеется ограниченное количество данных для подтверждения этих рекомендаций по повторному лечению, основанных на непрямых свидетельствах и принимающих во внимание генотип ХГС, известные профили устойчивости к ранее назначавшимся препаратам, применение рибавирина, продолжительность лечения. Таким образом, настоящие рекомендации подлежат изменению после появления новых данных.

Перевод выполнен волонтерами белорусского форума «Скажи гепатиту НЕТ» [www.geratitis-forum.by](http://www.geratitis-forum.by)

# ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

*Руководство для врачей*

Под редакцией А. Г. Рахмановой

Редактор *Закревская Е. Г.*

Дизайн и компьютерная верстка *Илюхиной И. Ю.*

Подписано в печать 22.12.2015. Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Печ. л. 24. Тираж 3000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,

тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,

<http://www.speclit.spb.ru>.

Отпечатано «Первая Академическая типография „Наука“»

199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 978-5-299-00750-3



9 785299 007503