



О.Я. Бабак

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков

Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы

Ключевые слова

Гепатология, проблемы, перспективы, хронические заболевания печени, диагностика, лечение.

В настоящее время гепатологию по праву можно отнести к одной из наиболее интенсивно развивающихся областей современной медицины. Выделившись в отдельную медицинскую дисциплину только в XX веке, гепатология занимается изучением этиологии, патогенеза и лечения острых и хронических заболеваний печени. Одним из важнейших достижений является открытие особых клеток в печени (клеток Купфера), выполняющих функцию обезвреживания микроорганизмов и токсических веществ путем захвата из крови чужеродных элементов и ядов. Открытие и изучение 8 вирусов гепатитов, изучение холестатических и метаболических нарушений позволило заменить широко использовавшееся 30 лет назад расплывчатое понятие «гепатит» на конкретные нозологические формы. Изучение фундаментальных иммунологических процессов привело к выделению в отдельную нозологическую форму аутоиммунных гепатитов и позволило разработать высокоэффективные схемы патогенетической терапии. На основе этих достижений была создана современная классификация хронических гепатитов, которую с 1994 г. применяют практические врачи.

Поистине знаковым событием стала первая в мире пересадка печени человеку Томасом Старзлом в 1963 г., а в 1967 г. — первая успешная трансплантация в Университете Колорадо. В Украине первую ортотопическую трансплантацию печени осуществил профессор А.С. Николенко в 1994 г.

Эти первые успехи в трансплантологии дали реальную надежду пациентам с терминальной ста-

дией поражения печени, которым не приходится ждать эффекта от консервативных методов.

Прогресс гепатологии XXI в. неразрывно связан с молекулярной патологией и физиологией, развитием медицинской генетики, новыми технологиями диагностики и лечения. Это позволило уточнить патогенез «гепатологических страданий», поднять на новый уровень диагностику, пересмотреть многие лечебные алгоритмы.

В свете современных достижений перспектива развития гепатологии на ближайшие 5–10 лет представляется достаточно ясной.

Анализ 260 эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 5 лет в базах данных MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеке, а также отчетных документов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствует о том, что около 29 млн человек в европейских странах страдают хроническими заболеваниями печени.

Частота и распространенность цирроза и первичного рака печени являются важными показателями, так как отражают ассоциированную смертность. Около 0,1 % европейского населения страдает циррозом печени (ЦП), что соответствует 14–26 новым случаям на 100 тыс. населения в год или примерно 170 тыс. летальных случаев в год [32].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), на которую приходится 70–90 % случаев первичного рака печени, является наиболее серьезным последствием ЦП. Европейские эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ежегодно на 100 тыс. населения выявляют 1–13 новых случаев ГЦК и 1–10 летальных исходов. Специалисты ВОЗ по-

лагают, что в странах ЕС рак печени является причиной приблизительно 47 тыс. смертей в год.

В последнее время наиболее значимыми причинами ЦП и первичного рака печени считают злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты В и С, а также метаболический синдром, связанный с избыточной массой тела и ожирением. Хроническое потребление алкоголя остается основной причиной ЦП. Если в 1990-х потребление алкоголя существенно снизилось, то в последнее десятилетие вновь возросло и стабилизировалось на высоком уровне: в среднем — более 9 л чистого алкоголя в год [28].

Хронический вирусный гепатит В (ХВГ-В) является второй по значимости причиной как ЦП, так и рака печени. От 0,5 до 0,7 % европейского населения страдают ХВГ-В. Высокая распространенность ХВГ-В зафиксирована в Румынии (5,6 %) и Греции (3,4 %). Для сравнения, показатель распространенности ВИЧ составляет всего лишь 0,2 % (ВИЧ является в 50–100 раз менее контагиозным). Несмотря на разработку вакцины и внедрение вакцинации, что привело к снижению распространенности ХВГВ, он остается причиной 30 % случаев ЦП и 15 % — ГЦК.

Сегодня не вызывает сомнения, что хронический гепатит С (ХГ-С) является важным фактором риска возникновения ГЦК, которая развивается в течение нескольких десятков лет после заражения. С момента открытия вируса в конце 1980-х количество новых случаев инфицирования значительно снизилось. Распространенность вируса гепатита С (ВГ-С) в последние десятилетия в европейской популяции составляет от 0,13 до 3,26 %. Самые высокие показатели зафиксированы в Италии и Румынии. Прогнозируется, что у зараженных лиц в ближайшие годы будут развиваться осложнения, что приведет к существенно увеличению количества больных ЦП и ГЦК.

Особое беспокойство вызывает тот факт, что приблизительно 90 % лиц, инфицированных вирусным гепатитом, не знают о своем статусе.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится серьезной проблемой XXI в., учитывая возрастающую распространенность ожирения, приводящую к накоплению жира в печени. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что распространенность НАЖБП в Европе составляет от 2 до 44 % в общей популяции (включая детей, страдающих ожирением) и 42,6–69,5 % среди людей с сахарным диабетом 2 типа. Доказано, что НАЖБП повышает риск развития ЦП и ГЦК.

Каждая из упомянутых основных причин заболеваний печени поддается профилактике и лечению.

Что уже достигнуто и чего ожидать в ближайшем будущем?

Что касается вирусных гепатитов, то за истекшее двадцатилетие отмечен значительный прогресс в области лечения хронических вирусных поражений печени. Применение препаратов интерферона- α , особенно конъюгированных с ПЕГ (пегинтерферон α -2а, пегинтерферон α -2b), в многочисленных исследованиях продемонстрировало значительное снижение риска развития ЦП и ГЦК. Пегилирование интерферонов вызывает уменьшение абсорбции при введении, снижение клиренса и иммуногенности, что благоприятно сочетается с еженедельным введением. Установлена более высокая частота (в два раза выше) устойчивого ответа при применении пегилированных препаратов по сравнению с немодифицированными интерферонами. Сочетание интерферонов- α с аномальными нуклеозидами (ламивудин — при ХГ-В, рибавирин — при ХГ-С) позволило уменьшить частоту побочных эффектов противовирусной терапии (ПВТ).

В настоящее время благодаря ПВТ комбинацией пегилированного интерферона- α (пег-ИФН- α) и рибавирина общая частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) составляет 54–56 %.

Наиболее важным прогностическим фактором является генотип вируса гепатита С (НСV): при ПВТ в течение 24 нед частота СВО при инфицировании НСV 2-го или 3-го генотипа составляет 70–90 %, тогда как при инфицировании НСV 1-го генотипа — 40–50 % при продолжительности лечения 48 нед. Низкая вирусная нагрузка (менее 400–600 тыс. копий/мл) позволяет не только ожидать более высокие показатели СВО, но при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) проводить высокоэффективную ПВТ короткими курсами [13].

Определены факторы организма хозяина, снижающие частоту СВО при ПВТ ХГ-С. К ним относятся мужской пол и зрелый возраст, ожирение, стеатоз печени, инсулинорезистентность, стадия ЦП, раннюю менопаузу [13, 33].

Этническая принадлежность значимо влияет на результаты ПВТ при инфицировании НСV 1-го генотипа: низкая частота СВО отмечается среди афроамериканцев, тогда как у лиц азиатской этнической группы регистрируют самые высокие показатели [19] по сравнению с евроамериканцами [4]. Влияние этнической принадлежности на результаты ПВТ ХГ-С стало основанием для поиска генетических факторов хозяина, определяющих гетерогенность ответа на лечение НСV-инфекции.

В последние годы при проведении ПВТ установлена ассоциация генетических особенностей

носителя с частотой СВО по результатам полиморфизма гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В). Впервые ассоциация между полиморфизмом гена ИЛ-28В и результатами ПВТ комбинацией пег-ИФН- α и рибавирином была продемонстрирована на популяции больных ХГ-С ($n = 1671$) в исследовании IDEAL. В рамках данной исследовательской работы изучено 500 тыс. полиморфизмов, однако взаимосвязь с частотой СВО выявлена лишь для семи из них. Стойкая и отчетливая зависимость доказана только в отношении полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В как в общей популяции, так и в группах различной этнической принадлежности [10].

Позже появились данные о взаимосвязи между другими полиморфизмами гена ИЛ-28В и результатами ПВТ для rs8099917 (g.12011383T > G) и менее значимо для rs 12980275 (g.12000001A > G) [23, 25].

Определение полиморфизма гена ИЛ-28В имеет большое прогностическое значение в отношении результатов ПВТ. В совокупности с другими прогностическими факторами они позволяют точнее оценить шанс конкретного больного на излечение от ХГ-С при использовании определенной схемы ПВТ.

В ближайшей перспективе в современной фармакогенетике и фармакогеномике HCV-инфекции — проведение исследований с определением полиморфизма гена ИЛ-28В. В настоящее время изучают новый лекарственный препарат с учетом его противовирусного и антипролиферативного эффектов — ИФН-I. [20].

В последние два года в лечении ХГ-С произошли поистине революционные изменения. По словам М.С. Londoco, «..впервые мы можем констатировать, что хроническая инфекция может быть вылечена без применения интерферона и рибавирина» [16].

Gane и соавт. представили первую доказательную концепцию пероральной терапии двумя противовирусными препаратами без интерферона (комбинация NS5В ингибитора полимеразы нуклеозидов (RG7128) и ингибитора протеазы NS3 (данопревив)), которые обладают прямым противовирусным действием [9]. Еще одной эффективной пероральной комбинацией является сочетание ингибитора протеазы (азунопревив) с ингибитором NS5А (даклатасвив) в течение 24 нед с достижением устойчивого вирусологического ответа у 80 % лиц с 1b-генотипом [3].

Результаты других исследований показали, что сочетание пег-интерферона с рибавирином и первого поколения ингибиторов протеазы (боцепревив или телапревив) не является выбором для пациентов с абсолютными противопоказани-

ями к интерферону. Это не лучший выбор для людей с сопутствующими заболеваниями и лиц старшего возраста [24].

Французская группа ученых показала хорошую эффективность терапии с пег-интерфероном и рибавирином у пациентов старше 65 лет [27]. Тем не менее другие исследования показали тенденцию к снижению устойчивого вирусологического ответа, а также более высокие показатели дозы по сравнению с молодыми лицами [12].

Несмотря на существенные успехи в терапии ХГ-С, современные исследования установили рост заболеваемости и более высокую частоту госпитализаций таких больных [17]. При этом показатель смертности, ассоциированной с ХГ-С, составляет 2,5–11,25 на 100 тыс. населения. Причиной смерти в 95 % случаев является ЦП и в 33 % — ГЦК [18].

Возникает логичный вопрос: «В чем же причина?»

При отсутствии эффективных мероприятий по профилактике ХГ-С остается надеяться лишь на противовирусную терапию. Именно такая, в том числе комбинированная, терапия является одним из важных звеньев в борьбе с этим заболеванием и его исходами. Современные схемы, в которых для лечения ХГ-С используют противовирусные препараты, имеющиеся сегодня в арсенале украинского врача, представляют финансовую проблему для конкретного больного и системы здравоохранения в целом. Это диктует необходимость разработки государственных программ помощи больным ХГ-С.

Анализ затрат показывает, что средняя стоимость двойной терапии (пег-интерферон и рибавирин) в расчете на одного пациента, в зависимости от генотипа вируса, составляет от 7517 до 21 229 евро [11]. Стоимость тройной терапии для лечения ХГС с использованием новых ингибиторов протеаз возрастает по сравнению со стандартной двойной схемой лечения до 70 100 долларов США за год, прожитый качественно (QALY) [15].

Результаты опубликованного моделирования на 2012–2021 гг. позволяют предположить, что лечение пег-интерферонами и внедрение тройной терапии будут способствовать снижению кумулятивной заболеваемости, ассоциированной с ХГ-С 1 генотипа на 17,7 %, а смертности — на 9,7 %. Сделано заключение, что пациенты с ХГ-С в ближайшие годы будут продолжать оставаться в фокусе внимания гепатологов [5].

Не меньшая настороженность в отношении ХГ-В. Несмотря на более широкое внедрение в клиническую практику методов вакцинации, снижения частоты случаев регистрации хронических форм HBV-инфекции не наблюдается.

В последние десятилетия детально изучены биологическая структура HBV, механизмы хронизации и переживания вируса в макроорганизме, спектр клинических форм заболевания.

Поиск эффективной и в то же время безопасной терапии привел к использованию в качестве противовирусных агентов нуклеозидных аналогов. Одним из основных препаратов данной группы был ламивудин.

В настоящее время арсенал препаратов для лечения ХГ-В расширился. Появились новые лекарственные средства, относящиеся к классу нуклеозидных аналогов, в частности адефовирадипивоксил («Гепсера»), энтекавир («Бараклюд») и тельбивудин («Сибиво»). Последний зарегистрирован в Украине.

Тщательная оценка эффективности различных противовирусных средств из группы нуклеозидов, применяемых для лечения ХГ-В, позволила определить частоту развития резистентности, связанной с возникновением специфических мутаций: ламивудин — до 75 % к пятому году терапии, адефовирадипивоксил — 16–18 % ко второму году лечения, тельбивудин — до 17,8–20 % ко второму году терапии, энтекавир — 0,5–1,0 % ко второму году лечения.

Многие пациенты часто узнают об инфицированности вирусом гепатита В только на стадии ЦП или ГЦК.

Упомянутые проблемы требуют системного решения на государственном уровне.

По данным ВОЗ, Европа является «самым пьющим» регионом в мире по количеству потребляемого алкоголя [30]. Более 20 % европейского населения в возрасте 15 лет и старше указывают на эпизодическое употребление алкоголя (50 г алкоголя за один раз) по меньшей мере один раз в неделю. Уровень смертности, связанной с ЦП, традиционно рассматривают в качестве индикатора смертности, ассоциированной с алкоголем. В последние десять лет в Эстонии, Дании и Украине наблюдается увеличение частоты развития ЦП вследствие злоупотребления алкоголем. Стандартизированные показатели смертности от заболеваний печени, связанных с алкоголем, очень отличаются в зависимости от страны — от 3 до 47 на 100 тыс. населения [28].

В своем докладе в Женеве 13 марта 2013 г. генеральный секретарь EASL профессор Mark Thursz призвал правительства стран, в которых в последние годы отмечается увеличение смертности, связанной с алкоголем, предпринять необходимые шаги (изменение цены на алкоголь, маркетинговые мероприятия) для улучшения сложившейся ситуации с употреблением алкоголя.

Последние годы исследования, посвященные алкогольной болезни печени (АБП), сфокусированы на вопросах терапевтической стратегии тяжелых форм. Изменились подходы к ведению таких пациентов.

В настоящее время препаратами первой линии терапии у пациентов с тяжелой АБП являются кортикостероиды, а в случае присоединения септического состояния — пентоксифиллин (рекомендация В1). Назначение N-ацетилцистеина целесообразно у больных с тяжелой АБП, получающих кортикостероиды (рекомендация В2) [7].

Дискутируются вопросы эффективности иммуносупрессивных схем в терапии АБП. Необходимо провести исследования влияния этих схем на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований (*de novo*).

Остается открытым вопрос относительно прогрессирования АБП у лиц, которые продолжают пить, и лиц, которые находятся в постабстинентном периоде.

Необходимы новые экспериментальные модели тяжелых форм АБП с развитием гепатоцеллюлярной недостаточности фиброза печени для установления терапевтических мишеней лекарственных препаратов. Также необходима разработка четких критериев для своевременной стратификации тех, кто нуждается в трансплантации печени.

В последние десятилетия НАЖБП стала занимать лидирующие позиции в структуре заболеваний печени, являясь актуальной проблемой для всех стран. В немецком исследовании SHIP изучена взаимосвязь между наличием жировой дистрофии печени, качеством жизни и экономическими затратами. Установлено, что среднегодовые расходы на лечение были значительно выше у лиц с признаками НАЖБП [1]. Например, затраты на лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз были на 26 % выше общих расходов на здравоохранение за 5-летний период наблюдения.

Определение НАЖБП подразумевает, что накопление жира в печени превышает 5 % гепатоцитов при отсутствии употребления значительного количества алкоголя (20 г в сутки для мужчин и 10 г в сутки для женщин), вирусных инфекций или любой другой причины заболевания печени. НАЖБП включает спектр гистологических изменений, начиная от стеатоза (НАСЗ), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до трансформации в фиброз, ЦП и даже ГЦК. Развитие НАЖБП тесно сопряжено с синдромом инсулинорезистентности (ожирением, сахарным диабе-

том 2 типа, дислипидемией). Вот почему группа экспертов в 2005 г. включила НАЖБП в перечень обязательных компонентов метаболического синдрома (МС).

Продолжаются дискуссии относительно механизмов возникновения и прогрессирования НАЖБП у пациентов с МС. Пока остается непонятным, что является пусковым фактором в развитии и прогрессировании заболевания. Предполагается, что определенный характер распределения жира в организме в сочетании с генетически обусловленными нарушениями липогенеза способствуют формированию НАЖБП. Многие исследователи считают, что развитие «жирной» печени зависит от метаболических показателей. Наличие «жирной» печени способствует прогрессированию заболевания с формированием печеночной недостаточности, увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается результатами последних исследований [26].

Если раньше обнаружение стеатоза печени при помощи визуализирующих методов исследования не ассоциировалось с патологией печени, то сегодня понятно, что такого пациента необходимо тщательно обследовать. Даже если у него наблюдаются нормальные биохимические показатели, обоснованным является оценка метаболических факторов риска (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) и установление альтернативных причин стеатоза печени, таких как употребление алкоголя в значительном количестве или лекарственных препаратов. Сегодня необходимым является проведение систематического скрининга НАЖБП, по крайней мере среди пациентов с высоким риском, посещающих клиники, специализирующиеся на лечении диабета и ожирения.

В настоящий момент в понимании диагностики, естественного течения и лечения НАЖБП имеется множество «белых пятен». Поскольку биохимические печеночные тесты могут оставаться в пределах нормативных значений у пациентов с НАЖБП и НАСГ, они могут быть недостаточно чувствительными для того, чтобы быть скрининговыми тестами. В то же время УЗИ печени является потенциально более чувствительным, но и более дорогостоящим и трудоёмким в качестве скринингового теста [29].

У пациентов с НАЖБП часто наблюдается умеренное повышение уровня ферритина. Это не обязательно указывает на избыточное накопление железа. При повышении содержания сывороточного ферритина и сатурации трансферрина у пациентов с возможной НАЖБП большие должны быть обследованы на наличие наследственного гемохроматоза [8].

Особый интерес в последние годы вызывает поиск неинвазивных методов выявления тяжелых стадий фиброза у пациентов с НАЖБП.

Согласно рекомендациям (2012) NAFLD FibrosisScore — это необходимый и обязательный «инструмент» для выявления НАЖБП, а также пациентов с повышенной вероятностью формирования мостовидного фиброза и/или цирроза [2].

В качестве нового биомаркера наличия НАСГ у пациентов с НАЖБП [31] изучают уровень циркулирующих фрагментов цитокератина-18 (СК-18). Несмотря на то, что концентрация СК-18 в сыворотке/плазме крови является многообещающим биомаркером для диагностики НАСГ, рекомендовать его в качестве рутинного метода обследования в клинической практике преждевременно.

Широкий выбор средств воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП (инсулинорезистантеры, бигуаниды, антиоксиданты, антицитокиновые препараты, гепатопротекторы) и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания обуславливают необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных биологически активных веществ и оптимизации существующих схем терапии.

Доказано, что НАЖБП и МС являются проблемой не только гепатологии, но и междисциплинарной проблемой, которая требует в ближайшем будущем глубокого изучения. Для этого необходима интеграция научных изысканий в разных направлениях (кардиология, эндокринология), что позволит в будущем на ранних стадиях выявлять таких пациентов.

Общепризнанно, что фиброз печени является типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванном множеством причин, включая алкоголь и персистирующие вирусные инфекции. Конечная стадия фиброза — ЦП, который проявляется развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензией.

Благодаря молекулярным исследованиям последнего десятилетия стало понятно, что фиброгенез — это широко распространенный и универсальный процесс. В его основе лежит избыточное накопление протеинов внеклеточного матрикса и повышение активности тканевых коллагеназ. Основным источником последних служат звездчатые клетки печени (ЗКП). Показано, что именно ЗКП регулируют баланс между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Особое внимание исследователи уделяют биохимическим маркерам фиброза печени — ферментам, ответственным за синтез

внеклеточного матрикса, предшественникам зрелых форм коллагена, а также ферментам, регулюючим деградацію внеклеточного матрикса.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют об обратимости фиброза печени. Спонтанное его разрешение может иметь место после прекращения воздействия на печень повреждающих факторов и успешного лечения соответствующих болезней, являющихся причиной развития фиброза.

Раннее выявление и уточнение стадии фиброза позволяет своевременно назначить терапию, направленную на замедление темпов его прогрессирования и предотвращение развития ЦП и ГЦК.

Результаты многочисленных исследований позволили обосновать клиническую целесообразность оценки фиброза у больных хроническими заболеваниями печени. Это обусловлено прежде всего тем, что выраженный фиброз влияет на эффективность терапии и его обнаружение может потребовать продления сроков лечения и увеличения доз препаратов. Определение риска прогрессирования фиброза у тех пациентов, у которых на фоне терапии развиваются нежелательные эффекты, позволяет внести коррективы в тактику ведения пациента, а также улучшить приверженность пациента к назначенному лечению.

К сожалению, в клинической практике результаты фундаментальных исследований применяются нечасто. Однако понимание сути молекулярных основ фиброгенеза позволяет установить простые и надежные неинвазивные маркеры фиброза печени и эффективных антифиброзных препаратов.

К достижениям последних лет относятся результаты международных мультицентровых исследований, которые показали высокодостоверную связь между активностью процессов фиброгенеза и сывороточным уровнем коллагена IV типа, N-терминальным пептидом проколлагена III типа, гиалуроновой кислотой, ТИМП-1. Это является основанием для продолжения исследований в данном направлении и внедрения в терапевтическую практику неинвазивных способов диагностики.

Принципиально важным является проведение неинвазивной диагностики для своевременного определения ранних стадий фиброза печени, что позволяет в короткие сроки назначить терапию, направленную на предотвращение прогрессирования фиброза.

В последние годы продолжается поиск неинвазивных методов диагностики фиброза печени в двух направлениях: 1) определение сывороточных маркеров фиброза, позволяющих косвенно

судить о стадии фиброза; 2) эластометрия печени, результаты которой позволяют судить об изменении эластических свойств печени и темпа прогрессирования фиброза.

По данным метаанализа APRI и Fibrotest-Fibrosure показывают хорошие результаты. APRI считается скрининг-тестом первой линии, поскольку требует минимума затрат и доступен повсеместно. Он рекомендован для применения в клинической практике стран с ограниченными ресурсами здравоохранения [14].

Хочется надеяться, что в ближайшем будущем неинвазивное определение маркеров фиброза печени, которое в европейских странах становится рутинным методом диагностики, будет доступным в Украине.

Необходимо продолжить изучение лекарственных препаратов, показавших в условиях *in vitro* антифибротическое действие.

Показано, что основным способом сдерживания прогрессирования фиброза печени является блокирование сигналов, инициирующих трансформацию ЗКП в миофибробласты и отложение коллагена. Медиатором, стимулирующим фиброгенную реакцию, является TGF- β_1 . Предполагается, что влияние на секрецию либо активность TGF- β_1 будет тормозить прогрессирование фиброза печени, открывая новые возможности для антифибротического лечения. Недавние исследования на экспериментальных животных подтвердили перспективность данного направления.

Особо хочется обратить внимание на клинические аспекты осложненных циррозов печени, обусловленных увеличением портального кровотока. Речь идет о развитии таких осложнений ЦП, как цирротическая кардиомиопатия, портальная гипертензия и гепатопульмональный синдром. Их рассматривают как составные части ЦП, влияющие на выживаемость и качество жизни пациентов.

Пересмотрены вопросы тактики ведения пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода. В 2008 г. появились сообщения о возможном использовании неселективных β -блокаторов с α -блокирующими свойствами с целью предотвращения развития вариксов и снижения риска первого кровотечения при их малом размере. Препаратами с доказанной эффективностью при лечении острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода являются терлипрессин («Глипрессин») и соматостатин. Только для терлипрессина отмечено влияние на снижение общей смертности.

Благодаря созданию специфических биохимических тестов, стало возможным на ранних стадиях развития диагностировать наличие ГЦК.

В последние годы для определения источника повышения концентрации сывороточного АФР (α -фетопротейна) у пациентов с пограничными его показателями предложен метод электрофоретического выделения отдельных изоформ АФР. Данный метод позволяет диагностировать ГЦК за несколько месяцев до обнаружения очага инструментальными методами исследования. Определение АФР-L3 % и ДСР (дес- γ -карбоксипротромбин) рекомендуется проводить всем пациентам группы риска, по крайней мере каждые 6 мес. Это способствует повышению частоты выявления опухоли на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. В настоящее время продолжают работы по созданию алгоритма раннего выявления ГЦК (скрининг пациентов из группы риска) с учетом повышения качества диагностики и уменьшения затрат на ее проведение.

Понимание сложных процессов неоангиогенеза при ГЦК позволило использовать нехирургические методы лечения. Результаты исследования III фазы клинического испытания показали, что абсолютный риск летального исхода у пациентов, которые получали сорафениб («Нексавар»), на 31 % ниже, чем у больных неоперабельной ГЦК, которые получали плацебо. Это также означает увеличение медианы общей выживаемости на 44 % у пациентов, получавших сорафениб. На основе этих результатов сорафениб был одобрен к применению для лечения ГЦК в США и Европе, а с 2009 г. зарегистрирован в Украине.

Когда терапевтические и традиционные хирургические способы коррекции не приводят к улучшению качества жизни пациентов, един-

ственным эффективным методом лечения хронических заболеваний печени является ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Более 2 тыс. украинских пациентов ежегодно нуждаются в трансплантации печени. Несмотря на существенные трудности, в частности ограниченное количество органов для трансплантации, увеличение списков пациентов, нуждающихся в ней, проблемы совместимости и т. д., трансплантация печени в Украине должна стать реальностью сегодняшнего дня. В то же время сегодня нет четкого понимания того, кто и как должен развивать гепатологическую помощь в Украине.

Отсутствует стандартизованная единая государственная система консультирования, стационарного лечения и наблюдения за пациентами с заболеваниями печени.

В существующих лечебных учреждениях ограничены возможности скрининга лиц с факторами риска развития заболеваний печени, диагностики на основе комплексного обследования (эластография, биопсия печени, генетическое обследование), при необходимости — проведение лечебных мероприятий вплоть до пересадки печени. В имеющихся отделениях отсутствует аналитическое подразделение, которое бы оценивало популяционные показатели, проводило бы крупномасштабные клинические исследования, разрабатывало стратегию и тактику ведения больных с патологией печени, внедряло новые методы лечения.

Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость разработки и принятия в Украине Национальной программы развития гепатологической службы согласно европейским стандартам.

Список литературы

1. Baumeister S.E., Volzke H., Marschall P. et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation // *Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 134.— P. 85—94.
2. Chalasani N. et al. The Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am. J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 107.— P. 811—826.
3. Chayama K. et al. Dualtherapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and thenonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders // *Hepatology*.— 2012.— Vol. 55.— P. 742—748.
4. Conjeevaram H.S., Fried M.W., Jeffers L.J. et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1 // *Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 131.— P. 470—477.
5. Delarocque-Astagneau E., Meffre C., Dubois F. et al. The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience // *J. Viral. Hepat.*— 2010.— Vol. 17.— P. 435—443.
6. Deuffic-Burban S., Mathurin P., Valleron A.J. Modelling the past, current and future HCV burden in France: detailed analysis and perspectives // *Stat. Methods Med. Res.*— 2009.— Vol. 18.— P. 233—252.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of alcoholic liver disease // *J. Hepatol.*— 2012.— Vol. 57.— P. 399—420.
8. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Ann. Med.*— 2011.— Vol. 43.— P. 617—649.
9. Gane E.J. et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial // *Lancet*.— 2010.— Vol. 376.— P. 1467—1475.
10. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*.— 2009.— Vol. 461.— P. 399—401.
11. Haj-Ali Saflo O., Hernandez Guijo J.M. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment in Spain // *Gastroenterol Hepatol.*— 2009.— Vol. 32.— P. 472—482.

12. Hu C.C. et al. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2013.— Vol. 37.— P. 81—90.
13. Lagging M., Langeland N., Pedersen C. et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47.— P. 1837—1845.
14. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 53.— P. 726—736.
15. Liu S., Cipriano L.E., Holodniy M. et al. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis // *Ann. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 156.— P. 279—290.
16. Londoco M.-C., Lens S., Fornis X. Interferon free regimens for the «difficult-to-treat»: Are we there? // *J. Hepatol.*— 2013.— Vol. 58.— P. 643—645.
17. MacDonald S.A., Hutchinson S.J., Bird S.M. et al. Excess morbidity in the hepatitis C-diagnosed population in Scotland, 1991—2006 // *Epidemiol. Infect.*— 2011.— Vol. 139.— P. 344—353.
18. Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E. et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 200—207.
19. Missiha S., Heathcote J., Arenovich T. et al. Impact of Asian race on response to combination therapy with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 2181—2188.
20. Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A. et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 822—832.
21. Primo J., Maroto N., Martinez M. et al. Incidence of adult form of autoimmune hepatitis in Valencia (Spain) // *Acta Gastroenterol Belg.*— 2009.— Vol. 72.— P. 402—406.
22. Rocco A., de Nucci G., Valente G. et al. 13Caminopyrine breath test accurately predicts long-term outcome of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2012.— Vol. 56.— P. 782—787.
23. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1100—1104.
24. 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.— Vol. 58.— P. 655—662.
25. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to PEGylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.
26. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363.— P. 1341—1350.
27. Thabut D. et al. Hepatitis C in 6865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1260—1267.
28. The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data. http://www.easl.eu/assets/application/files/54ae845caec619f_file.pdf (електронний ресурс).
29. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 306—317.
30. WHO. European Status Report on Alcohol and Health.— World Health Organization. Regional Office for Europe, 2010.
31. Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 582—589.
32. Zatonski W.A. et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe // *Eur. Addict. Res.*— 2010.— Vol. 16.— P. 193—2010.
33. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44.— P. 97—103.

О.Я. Бабак

Сучасна гепатологія: досягнення, проблеми та перспективи

У статті йдеться про досягнення, проблеми та перспективи розвитку сучасної гепатології. Показано, що у XXI столітті уявлення про захворювання печінки значно розширилися у зв'язку з більш глибоким розумінням молекулярної патології та фізіології, розвитком медичної генетики, новими технологіями діагностики та лікування. Це дало змогу уточнити патогенез «гепатологічних страждань», підняти на сучасний рівень діагностику, переглянути багато лікувальних алгоритмів. Принципово важливим є проведення неінвазивної діагностики для своєчасного визначення ранніх стадій фіброзу печінки, що дає змогу в короткі терміни призначити терапію, спрямовану на запобігання прогресуванню фіброзу і подальшому розвитку цирозу.

У лікувальних установах України відсутня аналітична ланка, що оцінює популяційні показники, проводить великомасштабні клінічні дослідження, розробляє стратегію і тактику ведення хворих з патологією печінки, впроваджує нові методи лікування. Наявна ситуація диктує необхідність розроблення та впровадження Національної програми розвитку гепатологічної служби в Україні відповідно до європейських стандартів.

O.Ya. Babak

The modern hepatology: achievements, problems and perspectives

The article presents the review on the achievements, problems and perspectives of development of the modern hepatology. It has been shown that the concepts of the hepatic disorders considerably extended in XXI century due to the deeper understanding of the molecular pathology and physiology, progression of medical genetics, working out of new technologies of the diagnostics and treatment. This enabled to make more specific the pathogenesis of «hepatologic sufferings», to rise the diagnostics up to the modern level, to revise many therapeutic algorithms. The performance of non-invasive diagnostics seems to be principally important for the timely detection of the early stages of liver fibrosis, which enables in short terms to administer therapy, purposed on the prevention of fibrosis progression and further cirrhosis development.

Currently the existing medical institutions of Ukraine do not possess the analytic link, designed for assessment of population indices, conduction of the large-scale clinical trials, working out of the strategy and tactics of management of patients with liver pathology, introduction of new treatment methods. Current situation dictates the necessity to work out and adopt the National program of the development of hepatology service in Ukraine in compliance with the European standards.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 2 квітня 2013 р.