УДК: 616.36 (0.48)

Обзор материалов. «Школа гепатологов»

20-26 мая 2005 г., Москва

Т.А. Цапяк

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: хронический гепатит, биопсия печени, внепеченочные проявления, противовирусная терапия

20-26 мая 2005 года в Москве (Россия) состоялась традиционная «Школа гепатологов» . Основные вопросы гепатологии были представлены ведущими учеными России, сотрудниками научных центров Москвы (ММА им. И.М-.Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Федерального научно-методического центра ПБ СПИД МЗ РФ, НИИ вирусологии им Д.И. Ивановского РАМН), которые во многом определяют стратегию и тактику современной практической гепатологии.

На симпозиумах было представлено 23 доклада, отражающих современные взгляды на вопросы эпидемиологии, диагностики, семиотики, лечения и профилактики хронических диффузных заболеваний печени. В ходе работы «Школы» обсуждались перспективы решения проблем гепатологии.

В лекции «Современные методы диагностики хронических заболеваний печени. Хронический гепатит: определение, классификация, степень активности, стадии...» Т.Н. Лопаткина осветила эволюцию представлений о хронических вирусных заболеваниях печени от катаральной желтухи до открытия гепатотропного вируса TTV.

Этапы развития хронических вирусных диффузных заболеваний печени представлены следующей цепочкой: острый гепатит - хронический гепатит - цирроз печени - гепатоцеллюлярная карцинома. Ежегодная прогнозируемая заболеваемость безжелтушными формами ХВГ в 6-8 раз превышает диагностируемые желтушные формы. Остается общепринятым определение хронического гепатита (по S. Sherlock) как хронического воспалительного процесса в печени, протекающего без улучшения по меньшей мере в течение 6 месяцев и характеризующегося различной степенью выраженности некрозов гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы.

С позиции современной гепатологии протокол обследования больного ХГ включает исследования сывороточных маркеров вирусов гепатита, аутоантител (ANA.AMA.SMA.LKM.LM), церулоплазмина, железа сыворотки, % насыщения трансферрина железом, ферритина, ревматоидного фактора, LE-клеточный феномена, антител к кардиолипину. К современным инструментальным методам диагностики заболеваний печени отнесены УЗИ, биопсия, лапароскопия, сцинтиграфия, ЭРХПГ, КТ, МРТ, эмиссионо-позитронная сцинтиграфия. Наибольшую достоверность диагноза хронического гепатита подтверждают данные гистологического исследования печени. Международным стандартом оценки биопсии печени являются индекс гистологической активности

(ИГА) и гистологический индекс фиброза, общепринятыми для определения этих индексов являются системы Knodell R G и Metavir.

Этими системами предусмотрена корреляция ИГА и клинической активности гепатита (по Knodell.1981г. и соавт.): минимальная (1-3 балла) – А0, низкая (4-8 балла)-А1, умеренная (9-12 баллов)-А2, высокая (13-18 баллов)-А3; так как уровень трансаминаз крови далеко не всегда отражает истинную активность воспалительно-некротических изменений в печени. Гистологическая оценка стадии фиброза также основана на бальной системе и отражает распространенность и наличие портальных септ.

Были дополнены и уточнены показания для проведения биопсии печени:

· верификация диагноза, уточнение стадии поражения, активности процесса при хронических диффузных заболеваниях печени;

· характеристика внутрипеченочного холестаза (ранняя диагностика ПБЦ, ПСХ);

· уточнение характера поражения печени при «изолированных» изменениях биохимических тестов;

· морфологическая характеристика объемных образований печени;

· выявление поражений печени при системных заболеваниях.

· оценка эффективности лечения;

· изучение состояния донорской печени до и после пересадки.

А также противопоказания:

· нарушения гомеостаза;

· обструктивный внепеченочный или выраженный внутрипеченочный холестаз;

· поддиафрагмальный абсцесс;

· правосторонний плеврит;

· гнойный холангит;

· напряженный асцит;

· сосудистые поражения печени;

· нарушения кровообращения.

В лекции четко определены показания, а, следовательно, и возможности диагностической лапароскопии: поражение брюшины, уточнение природы асцита и гепатоспленомегалии, оценка распространенности злокачественных новообразований органов брюшной полости, проведение биопсии под контролем зрения (печени, брыжеечного лимфоузла, брюшины, селезенки и др.).

Актуальные вопросы эпидемиологии, патогенез, печеночные и внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С Лопаткина Т. Н. представила в следующем докладе. Клинически значимы данные о высоком уровне репликации (10^{10} новых копий в день) и мутации (что делает невозможным создание вакцины) HCV.

К факторам, осложняющим течение ХГ вирусной этиологии, отнесены лекарственная непереносимость, вакцинации, прививки, физио- и бальнеотерапия, инсоляции, алкоголь, наркотики, оперативные вмешательства, беременность и аборты.

Спектр клинических проявлений ХЗП вирусной этиологии распределяется следующим образом: 25% приходится на бессимптомное течение, в 31% случаев имеются печеночные признаки, 44% составляют внепеченочные проявления. Высокий удельный вес внепеченочных проявлений, длительное бессимптомное течение требуют проведения скрининга всех больных, обращающихся за медицинской помощью. Диагностически значимой при вирусных гепатотропных инфекциях является ПЦР. Возможность этого метода обследования - подтверждение инфекции HBV, HCV в спорных случаях (в 10% при алкогольной болезни печени, на фоне иммуносупрессивного лечения, при наличии криоглобулинемии метод ИФА дает серонегативный ответ), диагностика инфекции у доноров, ранняя диагностика ОВГ С, контроль за перинатальной передачей вируса, определение показаний к назначению ПВТ и контроль ее эффективности.

Спектр внепеченочных проявлений хронических вирусных заболеваний печени достаточно широк, что делает проблему ранней своевременной диагностики вирусного поражения печени общетерапевтической. Следует особо отметить, что для двух нозологических форм- узелкового периартериита и криоглобулинемического васкулита доказана роль HBV- и HCV-инфекции соответственно в качестве основного этиологического фактора. К внепеченочным проявлениям, отвечающим, как правило, отрицательной динамикой на ПВТ относятся аутоиммунный тиреоидит, красный плоский лишай, миокардит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, витилиго.

Т. Н. Лопаткина продолжила работу «Школы» докладом, посвященным алкогольной болезни печени. Подробно рассмотрены диагностические и морфологические признаки данной нозологии. Обратить Ваше внимание хочется на следующие особенности АБП:

острый алкогольный гепатит имеет три варианта течения: бессимптомный 48%, желтушный — 49%, холестатический — 13% (последний в 70% случаев дает летальный исход); вторым на наш взгляд важным моментом ведения данной категории больных является ответ на терапию витамином К — повышение ПТИ на фоне лечения является прогностически благоприятным фактором.

Приоритетными в лечении АБП остаются препараты с цитопротективным, антиоксидантным и нормализующим обмен липидов действием.

Завершая первый день работы гепатологической школы, Т. Н. Лопаткина уделила академический час современным представлениям о неалкогольном стеатогепа-

Табл. 1

Осложнения	Коррекция
• Гриппоподобный синдром • Слабость • Анемия • Депрессия • Сыпь • Нейтропения	• парацетамол, жидкость • физические упражнения • коррекция дозы рибавирина • антидепрессанты, снотворные • стероидные мази • коррекция дозы интерферона • назначение колониестимулирующих факторов

тите. Ключами к диагностике этой патологии являются:

· исключение ХВГ;

· исключение алкогольного и лекарственного поражения печени;

· длительное и необъяснимое повышение трансаминаз;

· ультразвуковые признаки жировой инфильтрации печени.

Второй день работы «Школы» был представлен докладами Э.З. Бурневича, осветивших проблемы морфологической характеристики хронического гепатита; эпидемиологии, патогенеза, диагностики и профилактики хронических гепатитов В и D, цирроза печени и генетически-детерминированных заболеваний (гемохроматоза и болезни Вильсона-Коновалова). Проблема ХВГ в силу эволюции представлений о них и возможностях этиопатогенетического лечения вызывает наибольший интерес. От заболеваний печени, вызванных HBV, в мире ежегодно умирает до 2 млн. человек. Риск инфицирования HBV

при гемотрансфузиях в 1,5 раз превышает вероятность инфицирования HCV и в 8 раз возможность заражения ВИЧ. На сегодняшний день выделено 6 генотипов вируса гепатита В, однако их клиническое значение пока не изучено. HBV не обладает прямым цитопатическим действием, поражение печени обусловлено иммуноопосредованным лизисом инфицированных гепатоцитов.

Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции:

1. Классическая форма («wild» - дикий тип): HBsAg + , HBeAg+/ HBeAb-; высокий или умеренный уровень виремии (HBV DNA> 10^6 копий/мл), гистологически - гепатит различной степени активности, требует проведения противовирусной терапии;

2. HBeAg- негативная форма (pre / core- мутант): HBsAg+ , HBeAg- / HBeAb+; высокая или умеренная вирусная нагрузка; гистологически- гепатит различной степени активности, требует проведения противовирусной терапии;

3. Неактивное носительство HBsAg («inactive carrier»): HBsAg + , HBeAg-/ HBeAb+; низкий или очень низкий уровень виремии (у некоторых может отсутствовать); «резидуальный» гепатит по клинико-морфологическим данным, прогноз в целом благоприятный, но не исключается реактивация инфекции; ПВТ не показана;

4. Латентная форма («occult» «silent»): HBsAg-, HBeAb+ и/или HBcAb+ или отсутствие всех маркеров HBV. Спектр идентичен «past-infection».Очень низкий уровень виремии (HBV DNA <10^3 копий/мл). Чаще всего отсутствие активности, ПВТ не показана.

5. Вакцино- или диагностикум- ускользающая форма: HBsAg- (не выявляется обычными тест-системами из-за дефекта строения); высокий или умеренный уровень виремии (HBV DNA>10^4 копий /мл); морфологически - гепатит различной степени активности; распространенность мало изучена, вызывает развитие заболевания несмотря на вакцинацию или профилактику специфическим HBIg. Показана ПВТ.

Таким образом, из трех клинико-серологических форм HBV-инфекции ПВТ показана при HBeAg –позитивной и HBeAg – негативной формах и не целесообразна при неактивном носительстве HBsAg. Показаниями для ПВТ при ХГВ являются повышение активности аланинаминотрансферазы в 2 раза и более, умеренная и высокая активность печеночного процесса по данным биопсии, наличие перипортального фиброза, HBV ДНК более 10^5 копий в 1 мл. Средствами первой линии при HBeA –позитивной форме ХГВ являются препараты

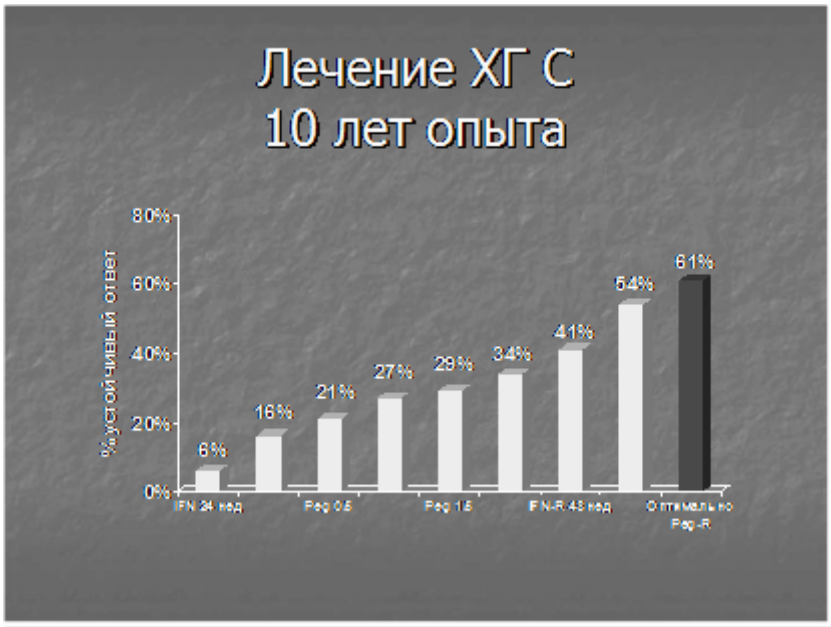


Табл. 2

Вес пациента	Доза Ребетола
< 65 кг	800 мг/сут
65-86 кг	1000 мг/сут
85-105 кг	1200 мг/сут
> 105 кг	1400 мг/сут

рекомбинантного и пегилированного ИФН-альфа.

Частота формирования цирроза при хроническом гепатите В:

· ХГ низкой или умеренной активности (АЛТ/АСТ- 2-5 N) в течение 15-20 лет у 30% больных

· ХГ высокой активности (АЛТ/АСТ > 5-10 N, мостовидные некрозы) - в течение 5-10 лет у 50% больных

До назначения и при проведении лечения ХГВ рекомендуется обследование на наличие внепеченочных поражений, которые могут:

· подвергаться обратному развитию на фоне противовирусной терапии;

· впервые появляться или приобрести более тяжелый характер на фоне лечения интерфероном (аутоиммунный тиреоидит, полиартрит, периферическая нейропатия и др.);

· являться показанием для назначения кортикостероидов (миокардит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, легочной гранулематоз, синдром Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит и др.).

Заболевания, при которых доказана этиологическая роль HBV:

· Узелковый периартериит

· Хронический гломерулонефрит

В лекции Э.З. Бурневича отмечены

Особенности течения хронического гепатита D:

· высокая активность печеночного процесса;

· быстро прогрессирующее течение с исходом в цирроз;

· большая частота аутоиммунных нарушений;

· резистентность к противовирусной терапии.

Аутоиммунные нарушения при ХГД характеризуются обнаружением различных сывороточных аутоантител, прежде всего anti-LKM-3; высоким уровнем гамма-глобулинов сыворотки. Частота внепеченочных поражений не отличается от таковых при хроническом гепатите В.

Современная стратегия противовирусной терапии хронических гепатитов В и С, национальный опыт противовирусной терапии хронического гепатита С, лечение циррозов печени в исходе хронических вирусных гепатитов были освещены в докладах Лопаткиной Т.Н., Никулкиной Е.Н., Бурневича Э.З.

Эволюция ПВТ с 1989 по 2005г.г. прошла этапы от монотерапии ИФН-альфа до комбинированной терапии ПегИФН и рибавирином, что позволило добиться роста ее эффективности с 6% в1990-е годы до 71% в 2004 году. Современные возможности противовирусной терапии позволяют рассматривать всех больных с хронической HCV инфекцией от острого гепатита до декомпенсированного цирроза печени как потенциальных кандидатов для проведения ПВТ. Обоснованием для проведения ПВТ больным с нормальным уровнем трансаминаз являются результаты гистологического исследования печени данной категории больных: у 34% обнаруживается F1 стадия фиброза, у 16%- F2, у 5%- F3, а у 4% признаки сформировавшегося цирроза печени. Морфологически доказан регресс фиброза печени у значительной категории пациентов получавших ПВТ, а следовательно неэффективной противовирусной терапии не бывает, даже если не удается достигнуть УВО.

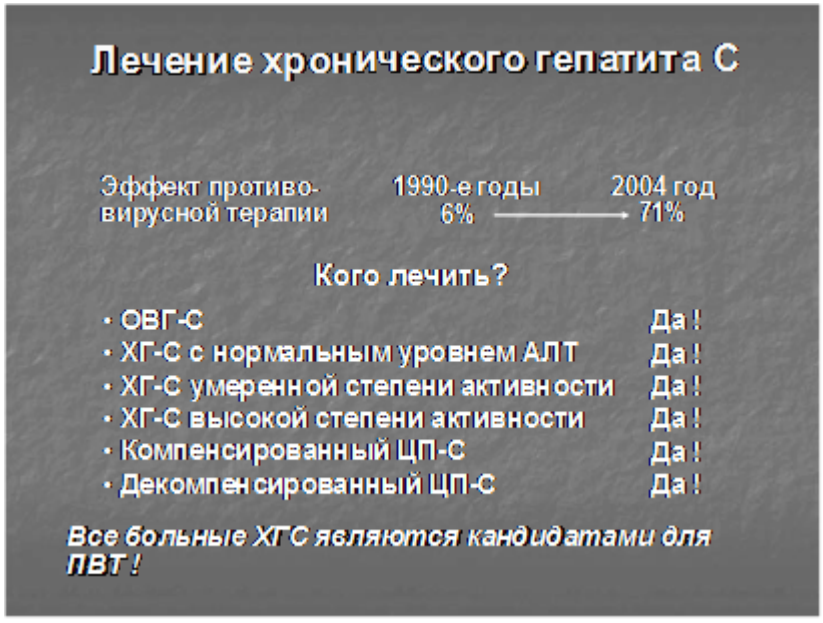
Оценивая 10-летний национальный опыт противовирусной терапии ХВГС, сделаны следующие выводы:

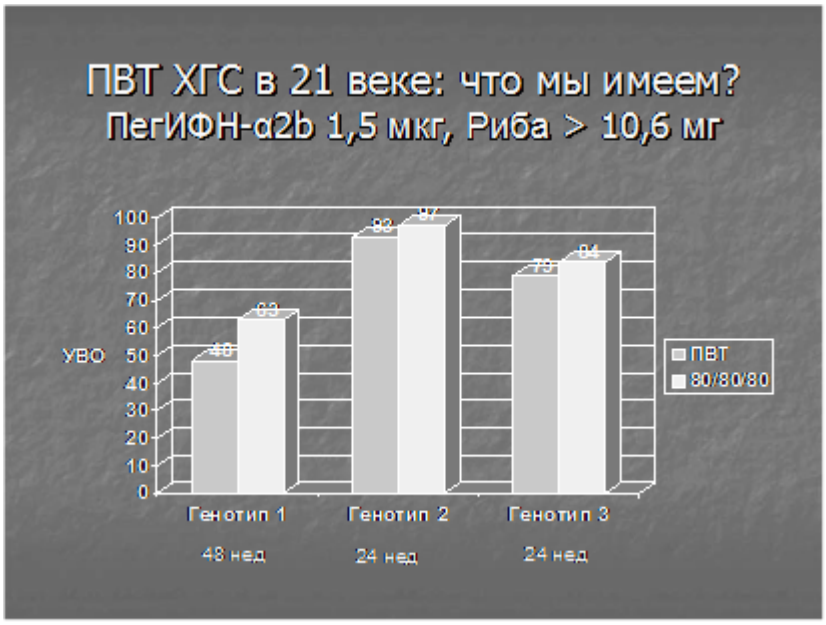
-Индивидуальное дозирование ПегИнтрона и Ребетола и высокая приверженность к лечению позволили достигнуть УВО у 92% больных

-У больных с быстрым вирусологическим ответом к 4 неделе ПВТ УВО составил 95%

-Побочные явления в большинстве случаев носили преходящий характер и не требовали отмены лечения.

Подходы к проведению противовирусной терапии остаются





дифференцированными в зависимости от генотипа вируса гепатита С и индивидуально – подобранной по массе тела дозы препаратов.

Для 1 генотипа:

-оптимальные дозы ПегИФН 1,5 мкг/кг и рибавирина 13-15 мг/кг

-лечение 48 недель независимо от вирусной нагрузки

-лечение 72 недели при отсутствии РВО на 12 неделе

Для 2 и 3 генотипа:

-длительность лечения 24 недели независимо от вирусной нагрузки

-доза рибавирина 800 мг достаточна, оптимальна - более 10,6 мг/кг веса

-изучается более короткий период лечения - 16 недель

Контроль побочных эффектов ПВТ - более высокие результаты достижения УВО!

Коррекция побочных эффектов ПВТ представлена в табл. 1.

ПэгИнтрон, полученный в результате пегилирования интерферона, обладает более высокой противовирусной активностью. Вес молекулы 12 кДа обеспечивает оптимальный клиренс - не происходит накопления продуктов распада. Возможность индивидуального подбора дозы-1,5 мкг/кг веса больного, и уникальная молекула ПэгИнтрона обеспечивают максимальный противовирусный эффект при минимальных побочных эффектах.

ПэгИнтрон назначается в комбинации с Ребетолом, который так же подбирается по весу больного.

Комбинированная терапия с расчетом доз противовирусных препаратов по массе тела не только повысила процент УВО, значительно уменьшила вероятность развития побочных эффектов и степень их выраженности, снизила затраты больного на лечение, но и увеличила возможности врача по корректировке дозы при необходимости вплоть до перехода низкодозовый режим.

Огляд матеріалів «Школи гепатологів»

Т.А. Цапяк

У статті приведені сучасні уявлення про діагностику і лікування хронічних дифузних захворювань печінки за матеріалами гепатошколи-2005, Москва
Ключові слова: хронічний гепатит, біопсія печінки, позапечінкові прояви, противірусна терапія.

Review the materials of "Hepatologist's school"

T.A. Tsapyak

The article regards the modern representations about diagnostics and treatment of chronic diffuse diseases of a liver on materials school hepatologist - 2005, Moscow.
Key words: chronic hepatitis, biopsy of a liver, extrahepatic manifistations, antiviral therapy.