

СЕРИЯ В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

К.-П. Майер

Гепатит

и

последствия

гепатита



ИЗДАТЕЛЬСТВО
ГЭОТАР
МЕДИЦИНА

Серия: «В помощь практикующему врачу»

К.-П. Майер

Гепатит

и

последствия

гепатита

Перевод с немецкого

Научный редактор
проф. **А.А. Шептулин**



ГЭОТАР МЕДИЦИНА

Москва
1999

УДК 616.36-002

ББК 54.13

М 14

Издательство выражает благодарность фармацевтической фирме «Др. Фальк Фарма» за поддержку и помощь в подготовке издания

Лайер К.-П.

Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шепулина. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 432 с.

ISBN 5-88816-061-X

В монографии представлены современные данные по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению острых и хронических гепатитов различной природы (вирусной, алкогольной, аутоиммунной и др.). Значительное внимание уделено также диагностике и лечению последствий гепатитов — циррозов печени и их осложнений (асцита, кровотечений из варикозных вен пищевода, печеночной энцефалопатии). В книге отражены последние достижения диагностики (методы молекулярной биологии) и современные методы лечения (интерферонотерапия) заболеваний печени.

Издание предназначено врачам — терапевтам, гастроэнтерологам, хирургам, эндоскопистам и представляет интерес для научных работников, занимающихся проблемами гастроэнтерологии и гепатологии.

Напечатано в Российской Федерации

Права на данное издание принадлежат издательству ГЭОТАР МЕДИЦИНА. Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения издательства.

© ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999

© Georg Thieme, 1995

© Главы 4, 12, 14, 1999

ISBN 5-88816-061-X

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вниманию российских врачей предлагается монография известного немецкого гастроэнтеролога, руководителя отделения гастроэнтерологии академической клиники Университета Тюбингена проф. К.-П. Майера «Гепатит и его последствия». На протяжении сравнительно короткого времени (14 лет) эта монография выдержала в Германии 4 издания. Она завоевала большую популярность и считается сейчас в Германии основным практическим руководством по гепатологии для гастроэнтерологов и врачей общей практики. В очень ясной и доступной форме, в стройной последовательности и по единому плану в этой монографии даны основные современные представления о патогенезе, диагностике и лечении наиболее распространенных острых и хронических заболеваний печени.

Проф. К.-П. Майер расценил издание его книги на русском языке как большую честь для себя. Несмотря на то, что для перевода было выбрано последнее немецкое издание монографии (1995), проф. К.-П. Майер счел своим долгом существенно переработать и дополнить книгу, (особенно главы, посвященные острому и хроническому гепатиту С, гепатоцеллюлярной карциноме), с тем чтобы российские врачи могли ознакомиться с самыми последними научными данными.

Издание этой монографии на русском языке было бы невозможным без поддержки немецкой фирмы «Др. Фальк Фарма», известной во всем мире своим огромным вкладом в распространение среди врачей различных стран последних научных достижений в области гастроэнтерологии.

Переводчик и научный редактор
проф. *А.А. Шептулин*

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	III
I. Острые гепатиты	1
1. Острый вирусный гепатит А	3
1.1. Определение	3
1.2. Эпидемиология и патогенез	3
1.3. Пути передачи	6
1.4. Клиническая картина	7
1.5. Лабораторные исследования	8
1.6. Антигены и антитела	10
1.7. Программа поиска при подозрении на острый вирусный гепатит А ...	12
1.8. Диагностика и дифференциальная диагностика	12
1.9. Лечение	12
1.10. Течение, осложнения и прогноз	13
1.11. Профилактика	15
1.12. Практические выводы	21
1.13. Заключение	21
2. Острый вирусный гепатит В	23
2.1. Определение	23
2.2. Частота и эпидемиология	23
2.3. Пути передачи	25
2.4. Клиническая картина и внепеченочные осложнения	27
2.5. Лабораторные исследования	29
2.6. Антигены и антитела	29
2.7. Мутанты ВГВ	36
2.8. Подтипы	38
2.9. Программа поиска при подозрении на острый вирусный гепатит В ...	38
2.10. Диагностика и дифференциальная диагностика	39
2.11. Течение и прогноз	41
2.12. Лечение	42
2.13. Профилактика	44
2.14. Проблемы дезинфекции и изоляции	62
2.15. Практические выводы	64
2.16. Заключение	65
3. Острый вирусный гепатит D	67
3.1. Определение	67
3.2. Частота и эпидемиология	67
3.3. Путь передачи	67
3.4. Клиническая картина	69
3.5. Лабораторные исследования	71
3.6. Антигены и антитела	71
3.7. Диагностика и дифференциальная диагностика	74
3.8. Лечение	74
3.9. Профилактика	74
3.10. Практические выводы	75
4. Острый вирусный гепатит С	76
4.1. Определение	76
4.2. ВГС и его варианты	76
4.2.1. Структура и молекулярно-биологические особенности ВГС	76

4.2.2. Генотипы ВГС	77
4.3. Патогенез	79
4.4. Эпидемиология	80
4.5. Пути передачи	80
4.5.1. Парентеральные пути передачи	80
4.5.2. Непарентеральные пути передачи	83
4.5.3. Трансплантация органов и передача ВГС	88
4.5.4. «Спорадический» гепатит С	89
4.6. Клиника	90
4.7. Диагностика	91
4.7.1. Вирусологические исследования	91
4.7.2. Гистологическая картина	94
4.8. Течение заболевания	94
4.9. Лечение	98
4.10. Профилактика	100
4.11. Практические выводы	101
5. Острый вирусный гепатит Е	102
5.1. Определение и возбудитель	102
5.2. Частота, клиника и эпидемиология	102
5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика	104
5.4. Лечение, течение и профилактика	104
5.5. Практические выводы	106
5.6. Заключение	106
6. Острый вирусный гепатит F и другие	107
7. Особые формы течения острых гепатитов	108
7.1. Фульминантный гепатит (острый некротизирующий гепатит)	108
7.1.1. Определение	108
7.1.2. Этиология и диагностика	108
7.1.3. Клиника	111
7.1.4. Лечение	112
7.1.5. Прогноз	118
7.2. Острый гепатит затянувшегося течения	120
7.3. Холестатический гепатит	121
7.4. Возвратный гепатит	122
8. Вирусоносители	123
8.1. Носители ВГВ	123
8.1.1. Определение	123
8.1.2. Сывороточные маркеры	123
8.1.3. Эпидемиология	126
8.1.4. Формирование носительства	126
8.1.5. Естественное течение	127
8.1.6. Диагностика	130
8.1.7. Носительство ВГВ у медицинских работников	130
8.2. Носительство ВГС	131
8.3. Носительство ВГА	132
8.4. Носительство ВГЕ	132
8.5. Носительство ВГД	132
8.6. Практические выводы	132
9. Вирусный гепатит в отделениях гемодиализа	134
9.1. Вирусный гепатит В у обслуживающего персонала	134
9.2. Вирусный гепатит В у больных отделений гемодиализа	134

9.3. Вирусный гепатит С у больных отделений гемодиализа	135
9.4. Общие меры профилактики	137
9.5. Иммунная профилактика	138
9.6. Практические выводы	140
10. Другие острые вирусные гепатиты	141
10.1. Инфекционный мононуклеоз	141
10.2. Цитомегаловирусный гепатит	141
10.3. Гепатит, вызванный вирусом герпеса	142
10.4. Экзотические вирусные инфекции	143
10.5. Гигантоклеточный гепатит	143
11. Заболевания с клинической картиной, похожей на гепатит	145
11.1. Сепсис	145
11.2. Лептоспирозы	146
11.3. Малярия	146
11.4. Ку-лихорадка	147
11.5. Токсоплазмоз	147
11.6. Нарушения обмена билирубина	148
11.6.1. Неконъюгированные гипербилирубинемии: синдром Жильбера	148
11.6.2. Конъюгированные гипербилирубинемии: синдром Дабина—Джонсона и синдром Ротора	149
11.7. Экзогенно-токсические поражения печени	150
11.8. Практические выводы	154
II. Хронические гепатиты	155
12. Хронический гепатит	157
12.1. Определение	157
12.2. Эпидемиология	157
12.3. Хронический вирусный гепатит В	158
12.3.1. Частота и эпидемиология	158
12.3.2. Клиника	159
12.3.3. Лабораторные исследования	160
12.3.4. Диагностика и дифференциальная диагностика	161
12.3.5. Лечение и течение	162
12.3.6. Практические выводы	177
12.4. Хронический вирусный гепатит С	179
12.4.1. Определение	179
12.4.2. Клиника	179
12.4.3. Диагностика и дифференциальная диагностика	180
12.4.3.1. Вирусологические исследования	181
12.4.3.2. Гистологическая картина	183
12.4.4. Естественное течение — осложнения — внепеченочные проявления заболевания	188
12.4.4.1. Естественное течение	188
12.4.4.2. Факторы, влияющие на течение хронического гепатита С	192
12.4.4.3. Осложнения	197
12.4.4.4. Внепеченочные проявления вирусного гепатита С	198
12.4.5. Лечение	201
12.4.5.1. Факторы, определяющие тактику специфического лечения .	201
12.4.5.2. Противовирусная терапия — побочные эффекты и контроль за лечением	205
12.4.5.3. Проведение интерферонотерапии у сложных больных	213

12.4.5.4. Рибавирин	220
12.4.5.5. Комбинированная терапия ИФН и рибавирином	221
12.4.5.6. Ингибиторы протеаз	226
12.4.5.7. Другие возможности противовирусной монотерапии и комбинированного лечения	227
12.4.5.8. Альтернативные лекарственные препараты и их комбинации	228
12.4.5.9. Кровопускание и антиоксиданты	231
12.4.6. Профилактика	235
12.4.7. Практические выводы	235
12.5. Хронический вирусный гепатит D	239
12.5.1. Частота и эпидемиология	239
12.5.2. Клиника	239
12.5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика	239
12.5.4. Лечение и течение	240
12.5.5. Практические выводы	241
12.6. Аутоиммунный хронический гепатит	242
12.6.1. Клиника	242
12.6.2. Лабораторные исследования	243
12.6.3. Диагностика и дифференциальная диагностика	244
12.6.4. Лечение и течение	245
12.6.5. Практические выводы	251
12.7. Болезнь Вильсона	252
12.7.1. Клиника	252
12.7.2. Диагностика	253
12.7.3. Лечение	254
12.7.4. Практические выводы	259
12.8. Идиопатический гемохроматоз	261
12.8.1. Частота, генетика и эпидемиология	261
12.8.2. Клиника	262
12.8.3. Лабораторные исследования, диагностика и обследование родственников больного	264
12.8.4. Лечение	266
12.8.5. Течение, осложнения и прогноз	268
12.8.6. Практические выводы	271
12.9. Первичный билиарный цирроз печени	273
12.9.1. Частота и эпидемиология	273
12.9.2. Клиника	273
12.9.3. Лабораторная диагностика, дифференциальная диагностика и биопсия печени	275
12.9.4. Лечение и прогноз	277
12.9.5. Практические выводы	291
12.10. Первичный склерозирующий холангит	293
12.10.1. Этиология	293
12.10.2. Эпидемиология	293
12.10.3. Клиника	293
12.10.4. Диагностика и дифференциальная диагностика	294
12.10.5. Лечение и течение	296
12.10.6. Практические выводы	301
12.11. Хронический гепатит, вызванный алкоголем и лекарственными препаратами	302

12.11.1. Этиология	302
12.11.2. Спектр алкогольных заболеваний печени	303
12.11.3. Диагностика	310
12.11.4. Лечение и течение	310
12.11.5. Практические выводы	311
III. Цирроз печени	313
13. Цирроз печени	315
13.1. Определение	315
13.2. Этиология	315
13.3. Клиника	316
13.4. Лабораторные данные	316
13.5. Лапароскопия и выделение стадий	318
13.6. Лечение и течение	319
14. Осложнения цирроза печени	322
14.1. Кровотечение из варикозных вен пищевода	322
14.1.1. Лечение	322
14.1.2. Течение и прогноз	330
14.1.3. Профилактика	331
14.1.4. Практические выводы	339
14.2. Печеночная энцефалопатия	341
14.2.1. Определение, диагностика и дифференциальная диагностика	342
14.2.2. Лечение и течение	344
14.2.3. Профилактика	350
14.2.4. Практические выводы	351
14.3. Асцит и осложнения асцита	353
14.3.1. Патогенез	353
14.3.2. Диагностика и дифференциальная диагностика	355
14.3.3. Лечение и опасности, связанные с лечением	358
14.3.4. Осложнения асцита	367
14.3.5. Практические выводы	372
14.4. Гепатоцеллюлярная карцинома	374
14.4.1. Естественное течение ГЦК	374
14.4.2. Профилактика	375
14.4.3. Лечение	377
14.4.3.1. Хирургические методы (резекция, трансплантация)	377
14.4.3.2. Медикаментозная терапия	380
14.4.3.3. Чрескожная инъекция этанола	381
14.4.3.4. Трансартериальная химиотерапевтическая эмболизация	382
14.4.3.5. Новые методы лечения	383
14.4.4. Алгоритм практических действий	384
15. Печень и беременность	386
15.1. Введение	386
15.2. Беременность у женщин с предшествующими заболеваниями печени	386
15.3. Заболевания печени, неспецифичные для беременности	387
15.4. Заболевания печени, встречающиеся только при беременности	388
15.5. Различные нарушения функции печени, связанные с беременностью	393
15.6. Практические выводы	395
16. Литература	396



I

Острые гепатиты

1. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Это заболевание представляет собой острое воспаление печени, вызываемое РНК-содержащим вирусом диаметром 27–30 нм (рис. 1), передающимся энтеральным путем, обычно заканчивающееся самоизлечением. Раньше это заболевание встречалось прежде всего в детском и юношеском возрасте, а сейчас в результате повышения уровня гигиены в западных странах оно все чаще наблюдается у взрослых.

Очень редко заболевание протекает в две фазы или с картиной холестаза, исключительно редко — в виде фульминантной формы. Переход в хроническую стадию не установлен. Какая-либо связь с развитием первичного рака печени отсутствует.

1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту А стремительно изменяется во всем мире, и старые эпидемиологические данные, касающиеся частоты и распространенности заболевания, следует оценивать осторожно.

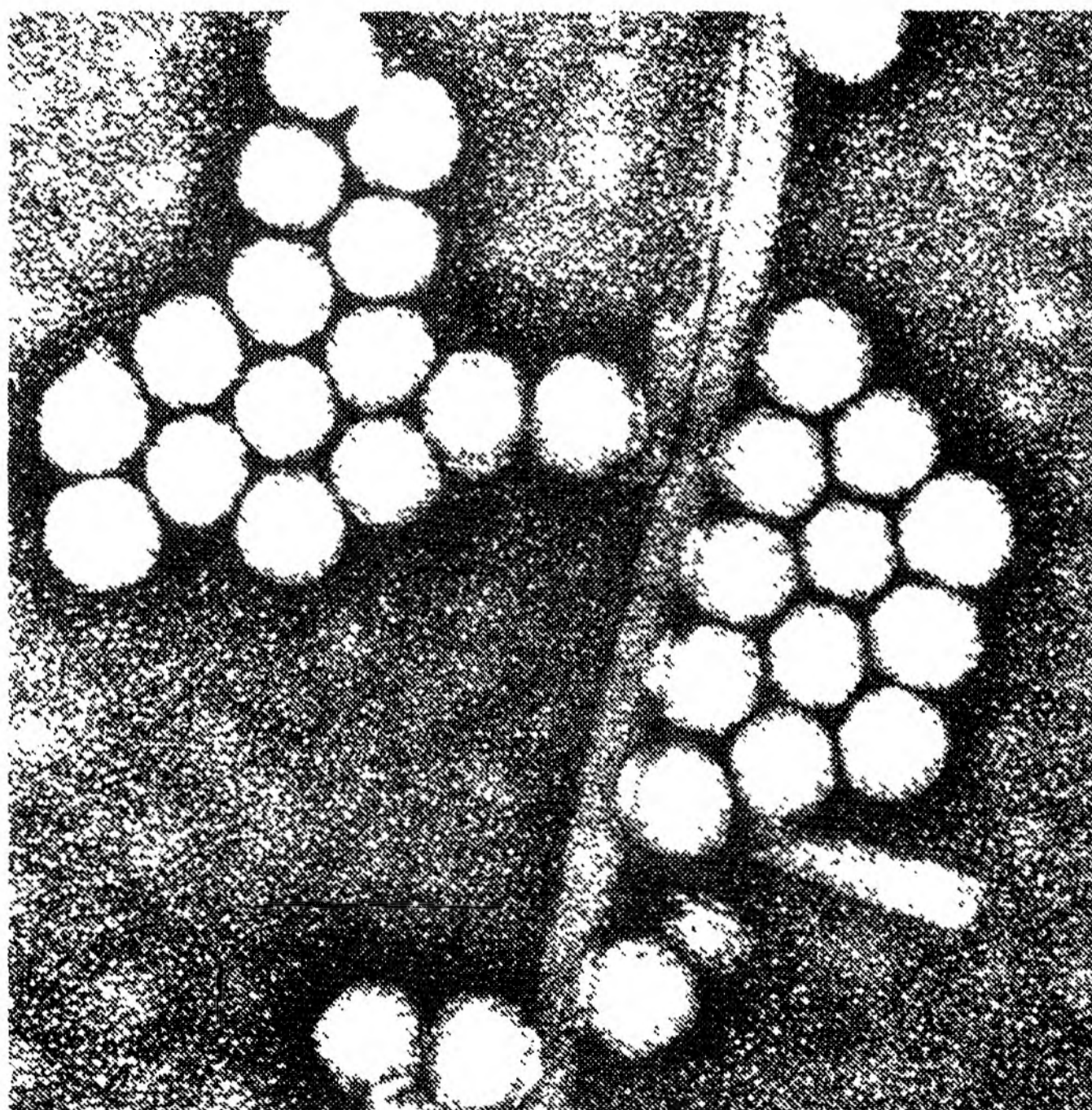


Рис. 1. Вирус гепатита А
Электронная микроскопия

Например, указывалось, что частота вирусного гепатита А в Израиле в 60-е годы составляла 82 случая на 100 000 населения в год. Однако фактическая заболеваемость существенно выше и достигает 250 случаев на 100 000 населения. Эти показатели совпадают с достаточно точными данными по странам Восточной Европы.

Данные о распространенности заболевания получены при обследовании доноров. Частота анти-ВГА заметно колеблется от 20% в Швейцарии, до 90% в Израиле и Югославии. Примечательно, что только у 5–10% 18–19-летних доноров в США и Швейцарии обнаруживаются анти-ВГА, тогда как в Израиле и Югославии эти антитела выявляются у аналогичной группы более чем в 90% случаев!

По некоторым оценкам, более 20 млн человек из индустриально развитых стран ежегодно отправляются в путешествия в развивающиеся страны, где часто встречается вирусный гепатит А. Значительную часть таких туристов составляют лица юношеского возраста, которые восприимчивы к вирусу гепатита А (ВГА) (рис. 2) Заболеваемость населения коррелирует со многими факторами.

Эпидемиологическая ситуация. Многократно описаны эпидемии вирусного гепатита А. Одна из последних была зафиксирована в начале 1987 г. в Шанхае, где за короткое время в результате употребления в пищу недостаточно проваренных зараженных моллюсков заболело более 300 000 человек.

Подобные эпидемии, правда, в существенно меньших масштабах, отмечались в 50-е и 60-е годы в Европе и США. Поскольку уровень гигиены в последние годы возрос, сейчас в этих странах наблюдаются лишь локальные эпидемические вспышки (в детских садах, школах, среди военнослужащих).

Сезонные факторы. В северных широтах заболевание учащается осенью и зимой, тогда как в тропических и субтропических странах увеличения



Рис 2 Распространенность и заболеваемость ВГА

заболеваемости в то или иное время года не отмечается. Причины сезонных колебаний остаются недостаточно ясными.

Возраст. Заболеваемость населения коррелирует с возрастом, социально-экономическим статусом, а также в большой мере с гигиеническими условиями. Данные, полученные в Австралии, показывают, что в конце 60-х годов примерно половина больных острым вирусным гепатитом А были моложе 15 лет и только каждый 5-й пациент был старше 30 лет. В конце 70-х годов доля больных моложе 15 лет снизилась на 22%, тогда как число случаев вирусного гепатита А у лиц в возрасте от 15 до 29 лет возросло на 61%.

В странах Центральной Европы, имеющих сходный экономический уровень, инфицированность детей и юношей вирусом гепатита А неуклонно снижается. Таким образом, вырастает население, которое в ближайшие годы будет в большой мере подвержено риску развития заболевания.

В рамках международного туризма и помощи развивающимся странам географически различная частота вирусного гепатита А представляет собой особую проблему. Если рассматривать ее в общем аспекте, то уже сегодня приходится считаться с тем, что у немцев, отправляющихся в туристические поездки за пределы Европы, риск заболеть вирусным гепатитом А возрастает примерно в 7 раз. Как уже указывалось, это относится в первую очередь к лицам молодого возраста, например, отправляющимся с целью оказания помощи в развивающиеся страны с плохими гигиеническими условиями, а также к лицам, совершающим дальние путешествия.

Частота вирусного гепатита у туристов (без указания его вида) оценивается следующим образом: 1:50 — для путешествующих по дорогам стран Среднего Востока, 1:350 — для стран Западной Африки и Мексики, 1:750 — для Алжира, Непала, стран Ближнего Востока (кроме Израиля), стран Южной Америки, 1:850 — для стран Среднего Востока, 1:1200 — для Марокко и Туниса, 1:1500 — для стран Восточной Африки, Турции и Таиланда, 1:3500 — для Израиля и стран Южной Африки, 1:9000 — для стран Южной Европы, 1:150 000 — для стран Северной Европы, Канады и США.

Какие специфические факторы риска способствуют возникновению вирусного гепатита А?

Помимо поездок в зарубежные страны, которые выявляются у 14% больных острым гепатитом А, существенную роль играют контакты с больным вирусным гепатитом А (26%), гомосексуальные контакты (15%), контакты с детьми из детских садов (11%) и употребление наркотиков (10%). Однако примерно у половины больных вирусным гепатитом А не удается выявить специфических факторов риска.

Каковы в настоящее время представления о патогенезе заболевания?

В культуре клеток ВГА растет очень медленно и не проявляет цитолитических свойств. Экспериментальные данные показывают, что при развитии инфекции вырабатываются цитотоксичные Т-клетки, специфичные к вирусу, играющие, возможно, решающую роль в элиминации инфекционного агента. С учетом этого предполагают, что ВГА обладает незначительной

прямой цитопатогенностью и некроз печеночных клеток возникает главным образом в результате клеточного иммунного ответа.

1.3. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

Основным путем передачи инфекции является фекально-оральный (табл. 1).

ВГА вызывает заболевания после инкубационного периода, длительность которого может быть различной, но, как правило, колеблется в пределах от 21 до 42 дней.

После начала заболевания ВГА еще короткое время выделяется с калом. Однако инфицированные выделяют вирус еще на доклинической стадии. Через 14 дней после первого появления темной мочи и в более поздние сроки выделение вируса с калом лабораторные исследования не устанавливают.

Известно, что гепатит А (как и гепатит В) часто наблюдается в домах-интернатах для умственно отсталых. В таких случаях предполагается фекально-оральный путь передачи.

Половой путь передачи ВГА возможен, но встречается очень редко; его рассматривают как анально-оральный. Передача ВГА в отделениях гемодиализа считается нехарактерной. Употребление наркотиков, играющее важную роль в возникновении вирусного гепатита В и С, для вирусного гепатита А существенного значения не имеет. То же относится и к

Таблица 1

Виды вирусов гепатита

	А	В	С	Д	Е
Вирус	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Диаметр (нм)	27–32	42	45	36	27
Инкубационный период (мес)	0,5–1,5	(0,5)–1–(6)	2–2,5–(4?)	1–1,5	1–1,5
Путь распространения					
– фекально-оральный	да	нет	?	нет	да
– через кровь	в исключительных случаях	да	да	да	в исключительных случаях
– перинатальный	нет	да	да	в исключительных случаях	нет
– половой	в исключительных случаях	да	да (редко)	возможно	?
Лабораторная диагностика	Анти-ВГА-IgM	HBsAg Анти-НВс-IgM ВГВ-ДНК	Анти-ВГС ВГС-РНК	Анти-ВГD ВГD-РНК	Анти-ВГЕ

перинатальному пути передачи. Передача ВГА при гемотрансфузиях является редкостью, заслуживающей публикации.

Таким образом, обобщая приведенные данные, можно заключить, что основную опасность в смысле заболевания вирусным гепатитом А представляют плохие гигиенические условия, делающие возможной передачу вируса от инфицированного к здоровому человеку фекально-оральным путем. Повышенному риску заболеть вирусным гепатитом А подвержены туристы, мужчины-гомосексуалисты, обитатели домов-интернатов для умственно отсталых, а также дети, посещающие детские сады.

Существенной причиной локальных эпидемических и эндемических вспышек вирусного гепатита А во многих странах считают употребление сырых или недостаточно проваренных моллюсков (впервые наблюдалось в 1956 г. в Швеции). Это связано с тем, что моллюски фильтруют через свое тело большие количества воды, вследствие чего в их организме могут накапливаться химические вещества, бактерии, а также вирусы в высокой концентрации.

Замороженная клубника (собранная инфицированными лицами), сырое молоко, гамбургеры, спагетти, холодное мясо, сладости наряду с водой могут способствовать передаче ВГА.

Поскольку многочисленных любителей полакомиться приведенные данные могут расстроить, позволим себе сослаться на авторитетное мнение итальянских гепатологов. Неаполитанский гепатолог, кулинар-любитель, доказал со ссылкой на тщательно проверенные данные, опубликованные в известном американском специальном журнале, что правильное использование обычной паровой кастрюли при приготовлении моллюсков надежно устраняет риск передачи инфекции.

1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство острых вирусных гепатитов имеют продромальную стадию с картиной «гастроэнтерита» и развивающуюся за ней желтушную стадию, началом которой служат потемнение мочи и появление иктеричности склер (табл. 2). Клинические симптомы не позволяют различить вирусные гепатиты А, В и С. Возраст больных существенно влияет на симптомы острого вирусного гепатита А (табл. 3).

Таблица 2

Симптоматика острого ВГА (по Gust, Feinstone, 1988)
(по материалам обследования 425 больных)

Потемнение мочи	94%	Зуд	42%
Потеря аппетита	90%	Боли в суставах	21%
Тошнота	87%	Диарея	25%
Слабость	77%	Запор	29%
Лихорадка	75%	Боли в горле	10%
Рвота	71%	Кашель	7%

Влияние возраста больных на выраженность симптомов острого ВГА

Симптомы	Дети (%) n=17	Взрослые (%) n=18
Тошнота/рвота	65	26
Желтуха	65	88
Понос	58	18
Боли в животе	48	37
Лихорадка	41	32
Боли в суставах	6	30

В типичных случаях острый вирусный гепатит А начинается с неопределенных желудочно-кишечных жалоб, ощущения усталости, тошноты и рвоты.

Повышение температуры тела до 39 °С не является большой редкостью при остром вирусном гепатите А, поэтому часто у больного предполагают грипп, пока наконец появившаяся желтуха не укажет врачу нужное диагностическое направление. Однако более чем у 90% больных заболевание протекает субклинически, и у большого числа пациентов острый вирусный гепатит А не распознается. Лихорадка у больных вирусным гепатитом В и вирусным гепатитом С не характерна. Нередко встречаются различные кожные высыпания, иногда напоминающие корь, иногда — крапивницу. С появлением желтухи субъективное самочувствие многих пациентов улучшается. Этот признак, однако, не имеет клинического значения в дифференциальной диагностике гепатитов различной природы. При клиническом обследовании больных часто не удается получить каких-либо существенных данных. У большинства пациентов обнаруживается умеренно увеличенная и чувствительная при пальпации печень, ее консистенция остается мягкой, поверхность — гладкой. У 25% больных удается прощупать селезенку. В редких случаях наблюдается умеренное увеличение шейных лимфатических узлов. В таблице 4 представлена частота внепеченочных проявлений при острых вирусных гепатитах или после них. В очень редких случаях острый вирусный гепатит А может сопровождаться асцитом. В литературе описаны единичные наблюдения асцита у детей в фазе реконвалесценции после острого вирусного гепатита. При этом асцит не был неблагоприятным прогностическим признаком. Причина образования асцита в таких случаях остается неясной.

1.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аналогично клиническим проявлениям так называемые функциональные печеночные пробы при остром гепатите также не специфичны. Это означает, что на основании лабораторных показателей невозможно дифференцировать различные виды острого вирусного гепатита.

Всем острым гепатитам, в том числе и гепатиту А, свойственны определенные изменения лабораторных показателей, свидетельствующие о повышении проницаемости мембраны, т.е. о некрозе печеночной клетки.

Таблица 4

Виепеченочные проявления при острых ВГ или после них

Проявления	ВГА	ВГВ
Суставы		
Артралгии	+++	+++
Моно- или полиартрит		++
Серопозитивный ревматоидный артрит		+
Кожа		
Крапивница		+++
Сыпь	++	++
Пурпура Шенлейна–Геноха		+
Поздняя порфирия кожи		+
Мышечная система		
Миалгии	+++	+++
Дерматомиозит		+
Полимиозит		+
Ревматическая полимиалгия		+
Васкулит		
Узелковый периартериит		+
Криоглобулинемия		+ ¹⁾
Кровь		
Снижение содержания эритроцитов		+
Снижение содержания гранулоцитов		+
Тромбоцитопения		+
Апластическая анемия	+	+
Нервная система		
Парезы черепных нервов	+	+
Парезы периферических нервов		+
Синдром Гийена–Барре	+	+
Почки		
Гломерулонефрит, особенно у детей		+

+ единичные сообщения

++ до 10%

+++ чаще 10%

¹⁾ Прежде всего при ВГС

Повышение активности трансаминаз в сыворотке служит обязательным лабораторным признаком всех острых гепатитов. Ферменты экскреции (щелочная фосфатаза, гамма-ГТ, ЛАП) повышаются в большинстве случаев лишь очень умеренно. Кроме того, обнаруживается повышение концентрации сывороточного железа (часто более 200 мкг/100 мл) при нормальном уровне меди в сыворотке. Концентрация билирубина в сыворотке обычно возрастает только через несколько дней после повышения уровня трансаминаз. Важно подчеркнуть отсутствие какой-либо корреляции между уровнем

трансаминаз и тяжестью заболевания. Напротив, длительность желтушного периода (даже в большей степени, чем абсолютное повышение концентрации билирубина) служит, по-видимому, показателем тяжести течения болезни.

Экскреция конъюгированного билирубина из гепатоцита представляет собой важное звено в обмене билирубина, лимитирующее его скорость. Конъюгированный билирубин, который не может выделяться в желчные каналцы, поступает в кровеносное русло. Этот процесс сопровождается характерным повышением уровня конъюгированного билирубина в крови при остром гепатите. Соотношение общий билирубин/прямой билирубин становится при этом таким же, как и при механической обтурационной желтухе, что может вести к неправильному толкованию природы желтухи. При неосложненном течении гепатита А нарушений свертываемости крови не наблюдается. Картина крови нехарактерна, за исключением атипичных лимфоцитов (виروцитов), которые у отдельных больных могут иметь дифференциально-диагностическое значение.

Тромбоцитопения, апластическая анемия и панмиелофтиз встречаются при острых гепатитах чрезвычайно редко, равно как и острые гемолитические анемии. Если у больного острым гепатитом выявляется подобное осложнение, то всегда нужно думать о другом основном заболевании. То же касается и электрофореза белков сыворотки, который при остром гепатите А обычно не нарушается. Обнаруживаемая гипергаммаглобулинемия всегда должна наводить на мысль о том, что в данном случае, возможно, имеется хроническое заболевание печени иного генеза, на которое наслочилась инфекция ВГА. В общем частота внепеченочных проявлений при остром гепатите А существенно ниже, чем при гепатите В. Помимо всего прочего, это можно связать с тем, что ВГА в отличие от ВГВ не реплицируется вне печени.

Подтвердить диагноз можно с помощью специальных вирусологических исследований.

1.6. АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА

В начале 70-х годов частички ВГА были впервые обнаружены в кале больных, затем они были изучены значительно более полно. Сейчас известно, что ВГА представляет собой небольшой вирус (примерно 27 нм в диаметре), относящийся к группе пикор-

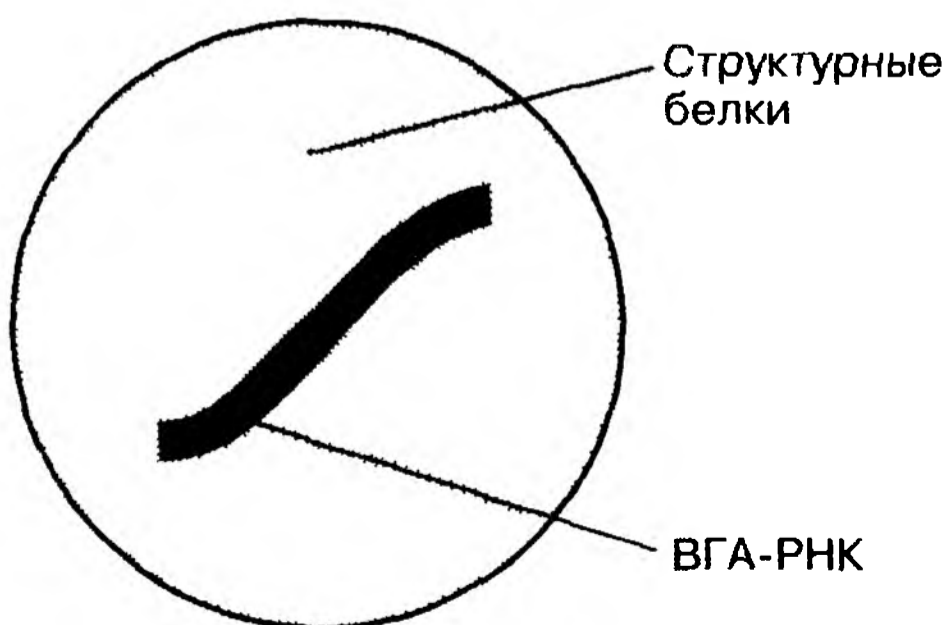


Рис 3 Строение ВГА

навирусов, который содержит 4 полипептидные структуры (VP1–VP4). Последние образуют капсид, включающий в себя специфическую РНК (рис. 3). ВГА-РНК состоит из 778 нуклеотидов. Геном вируса кодирует 4 названных белка капсида VP1–VP4 (область полипротеина P1), протеазы (P2, P3) и полимеразу вируса (P3). Пока найден только один серотип ВГА (без подтипов). Эти данные имеют очень большое значение с точки

зрения как диагностики вирусного гепатита А, так и разработки вакцины.

Для обнаружения ВГА предложены многочисленные тесты (метод иммунной электронной микроскопии, метод фиксации комплемента, радиоиммунный метод, ELISA и др.). Вирус в кале в настоящее время, как правило, не определяют, но исследуют высокоспецифичные антитела класса IgM.

Перечень антигенов и антител, связанных с острым вирусным гепатитом А, приведен в табл. 5. На рис. 4 представлено течение острого вирусного гепатита А с акцентом на выделение вируса и образование антител в сыворотке. Ясно, что больной острым гепатитом А наиболее опасен в плане контагиозности в основном на доклинической стадии. Однако непосредственно обнаружить вирус в кале можно только в течение короткого времени. Уже после появления желтухи (или после госпитализации) ВГА, если и удастся обнаружить, то лишь в единичных случаях. Напротив, в первые 2 недели клинической стадии заболевания наблюдается быстрое нарастание титра антител (анти-ВГА). В настоящее время определение антител класса IgM против ВГА (анти-ВГА-IgM) в сыворотке крови позволяет с большой точностью диагностировать заболевание.

Таблица 5

Антигены и антитела ВГА

ВГА	Вирус гепатита А
Анти-ВГА (IgG + IgM)	Антитела в сыворотке против антигена ВГА (после острой инфекции сохраняются в течение всей жизни).
Анти-ВГА (IgM)	Специфические антитела в сыворотке против антигена ВГА (сохраняются, по меньшей мере, 2 мес, во многих случаях до 6 мес или дольше (?) после инфекции). Показатель инфекции!
НА-Ag	Антиген гепатита А (обнаруживается в кале в конце инкубационного периода и недолго на начальной стадии острого гепатита). Показатель инфекции!

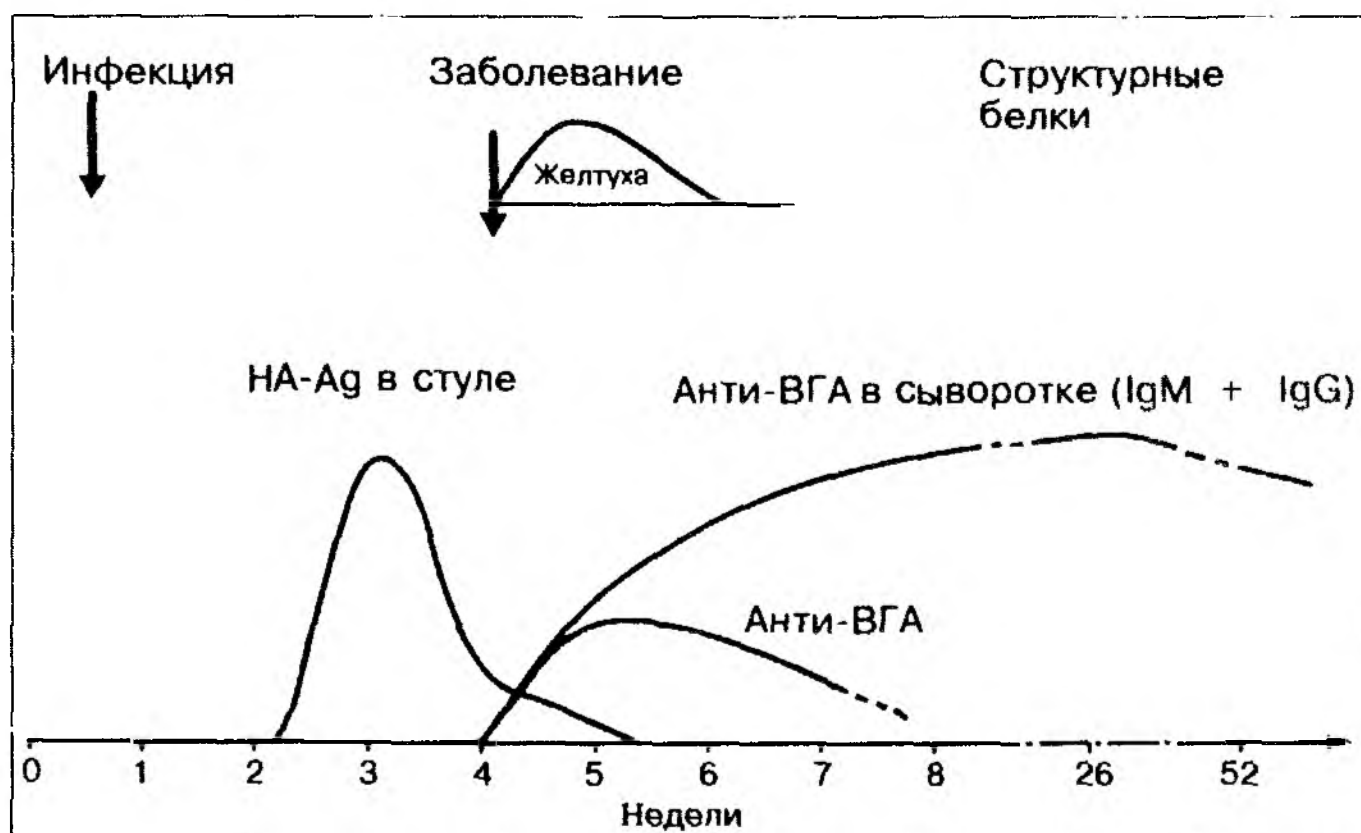


Рис. 4. Течение типичной формы вирусного гепатита А

1.7. ПРОГРАММА ПОИСКА ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

В инкубационном периоде (доклиническая фаза): исследование антигена гепатита А (НА-Ag) в кале (в настоящее время не проводится).

В клинической стадии: исследование анти-ВГА-IgM в сыворотке, ГПТ, гамма-ГТ, билирубина, электрофорез белков, щелочная фосфатаза, иногда сывороточное железо.

1.8. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз острого вирусного гепатита А ставится предположительно на основании данных анамнеза, клинического исследования, а также лабораторных показателей, и подтверждается иммунологическими обследованиями сыворотки крови (см. выше).

К диагнозу острого гепатита А, особенно у пациентов, относящихся к потенциальной группе риска (например, туристов), следует относиться сдержанно, если у больного наблюдаются лихорадка и повышение уровня трансаминаз, но отсутствует необходимый титр анти-ВГА-IgM.

В таких ситуациях не следует надеяться на то, что соответствующие антитела появятся позже, даже если все другие анамнестические данные и лабораторные показатели свидетельствуют в пользу острого гепатита А.

Напротив, настоятельно рекомендуется проводить активное обследование больных с целью исключения большого числа заболеваний вирусной, бактериальной и паразитарной природы, в частности, малярии, лептоспироза и сепсиса. Это позволит сберечь драгоценное время, необходимое для проведения специфической терапии.

Осторожность в диагностике следует соблюдать и у тех больных, у которых выявляемые при клиническом обследовании изменения печени и кожи (пальмарная эритема, «долларовая» кожа и др.) говорят уже в пользу хронического гепатита или цирроза. Поскольку вирусный гепатит А не переходит в хроническую форму, в подобных случаях показано по возможности быстрое гистологическое исследование печени.

Дифференциальная диагностика включает в себя круг заболеваний, способных имитировать острый гепатит. Применительно к острому гепатиту А необходимо исключать заболевания с высокой лихорадкой и желудочно-кишечными симптомами.

19 ЛЕЧЕНИЕ

Лечение острого вирусного гепатита не включает в себя воздействие на соответствующего возбудителя. Наиболее часто назначают постельный режим. Клинический опыт показывает, что на ранней стадии заболевания больные из-за своего состояния сами предпочитают постельный режим. Однако при неосложненном течении острого вирусного гепатита существенной пользы строгого постельного режима по сравнению с умеренной физической активностью ожидать не приходится. В общем, большинство больных сами способны определить свой двигательный режим на острой стадии заболевания.

Некоторые пациенты жалуются на тошноту и рвоту. При повторной рвоте показана инфузионная терапия (жидкость, растворы электролитов и питательных веществ). Средством выбора в таких ситуациях считаются растворы глюкозы.

Необходимо предостеречь от назначения кортикостероидных препаратов больных острым вирусным гепатитом. Хотя эти препараты быстро приводят у многих больных к отчетливому улучшению субъективного самочувствия со снижением уровня билирубина и активности трансаминаз, общая длительность заболевания при этом, однако, не уменьшается и сохраняется опасность рецидивов.

Противорвотные препараты, показанные в отдельных случаях из-за выраженной тошноты и рвоты, нужно назначать в возможно более низких дозах. Вообще все лекарственные препараты в острую фазу любого гепатита назначают лишь по строгим показаниям. В качестве «коктейлей, защищающих печень», предложено много лекарственных препаратов, вводимых инфузионным путем. Эти препараты дороги, большей частью бесполезны, а в ряде случаев и небезопасны. Такая терапия больным острым гепатитом не показана.

Больные, у которых острый гепатит сопровождается явлениями холестаза, иногда испытывают мучительный зуд. В таких случаях можно попытаться использовать лекарственные препараты, связывающие желчные кислоты (например, кванталан в дозе 4–8 г перед завтраком), или назначить антигистаминные средства.

После того как было установлено, что характер пищи не влияет на исход острого гепатита, диета при неосложненном течении данного заболевания стала более либеральной.

На практике это означает, что больной острым гепатитом без признаков энцефалопатии может есть и пить все, что ему нравится, за исключением спиртных напитков. Способствует ли регенерации печеночных клеток увеличенное по сравнению с обычным (60–80 г в день) потребление белка с пищей, еще не доказано. Специальной «пищи, щадящей печень», не существует. К счастью, остались в прошлом времена, когда после острого вирусного гепатита пациентов заставляли неделями и месяцами поглощать горы творога.

1 10. ТЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Течение острого гепатита А, как правило, благоприятное. Большинство пациентов полностью выздоравливают без специального лечения. Существование хронических форм гепатита А до настоящего времени не описано. Естественное течение острого гепатита А хорошо изучено во время эпидемии этого заболевания в Шанхае в 1987 г., когда было зарегистрировано 300 000 случаев заболевания. У большинства больных функция печени нормализуется в течение 6 мес.

Какие осложнения могут возникнуть при остром вирусном гепатите А?

Описаны холестатические варианты течения гепатита А. Они стали основными осложнениями во время обширной эпидемии в Шанхае в 1987 г.

При таких вариантах течения нужно считаться с тем, что значительно повышенное содержание билирубина (15–30 мг/дл) может сохраняться в течение 2–5 мес. Однако активность ГПТ в сыворотке крови обычно остается низкой, и уровень трансаминаз редко превышает 500 Е/л. Наряду с повышением содержания билирубина у этих больных, как правило, отмечаются зуд, лихорадка и похудание. У них выявляется анти-ВГА-IgM, который сохраняется и в дальнейшем.

Применение кортикостероидных препаратов в таких ситуациях считается спорным. Американские авторы подчеркивают, что кратковременная терапия кортикостероидами не влияет на общий, обычно благоприятный, исход заболевания и что применение данных препаратов положительно сказывается на часто плохом общем состоянии и субъективном самочувствии пациентов. При этом, однако, какого-либо существенного эффекта в отношении повышенной активности ферментов некроза не наблюдается.

Мы крайне сдержанно относимся к назначению глюкокортикоидов в этой ситуации.

Нужно всегда помнить об этом специфическом осложнении острого вирусного гепатита А, часто протекающем «двухфазно» (см. ниже), поскольку в указанных случаях постоянно возникают дифференциально-диагностические трудности. В таких ситуациях лечащий врач, несмотря на часто однозначный анамнез и особенно высокий патогномичный для гепатита А титр анти-ВГА-IgM, нередко начинает обдумывать множество других диагнозов, при которых имеется картина холестаза. Чем дольше сохраняется желтуха, тем более последовательно надо думать о ее инфекционном происхождении.

Врачу очень важно знать о возможности такого варианта течения заболевания. Тогда он может объяснить своим пациентам, что, несмотря на подобное течение болезни, отдаленный прогноз остается хорошим и не следует опасаться развития хронического воспаления печени со всеми его последствиями.

Инфицируются ли больные с рецидивом острого гепатита А заново?

Из 256 больных острым гепатитом А у 17 (6,6%) был выявлен рецидив заболевания. У 7 пациентов с рецидивом удалось исследовать несколько проб кала. В 4 случаях обнаружен вирус гепатита А. Эти данные трудно интерпретировать (реинфекция? реактивация первичной инфекции?), поскольку у всех больных отмечался высокий титр нейтрализующих антител. Более обширные исследования этой важной проблемы пока не проводились.

Фульминантный гепатит А. Риск развития фульминантного или близкого к фульминантному гепатита А очень невелик. Из 310 746 больных острым вирусным гепатитом А в Шанхае от некроза печени, вызванного ВГА, умерли 25 пациентов; 15 пациентов умерли от печеночной недостаточности, связанной с хроническим гепатитом В или суперинфекции ВГА. Частота фульминантных форм вирусного гепатита А в Европе составляет 0,01%; при этом выживаемость находится в пределах от 33 до 61%. 1,5–19% всех случаев фульминантного течения острых гепатитов этиологически связаны с ВГА (табл. 6).

Таблица 6

Фульминантный вирусный гепатит: частота и прогноз

	Относительная частота (%)	Выживаемость (%)
ВГА	1,5–19	33–61
ВГВ	40–70	12–36
ВГД	3–18	45
NANB	24–45	9–19

Клиническими признаками ухудшения течения заболевания являются уменьшение печени, нарастающая апатия и усталость, в финальной стадии — дезориентация и прекома (кома) с появлением печеночного запаха изо рта (более подробно см. главу «Фульминантный гепатит»).

1.11. ПРОФИЛАКТИКА

а) Пассивная иммунизация

Как уже подчеркивалось, частота инфицированности ВГА в западноевропейских странах снижается, так что среди лиц в возрасте 20–27 лет (молодые люди, которые особенно охотно отправляются в путешествия) только менее чем у 10% обнаруживаются протективные антитела (анти-ВГА-Ig) (табл. 7).

Это означает, что такие лица могут, во-первых, сами заболеть острым вирусным гепатитом, во-вторых, привезти указанное заболевание из стран, эпидемически и эндемически неблагоприятных в отношении вирусного гепатита А (см. рис. 2), в Германию.

Обследование лиц, вернувшихся из тропических стран, показало, как и ожидалось, что при пребывании в тропиках более 5 лет значительно возрастает заболеваемость гепатитом А (частота острого вирусного гепатита повышается по сравнению со странами Центральной Европы в 10 раз). Это важно для лиц, выезжающих из европейских стран для оказания помощи развивающимся странам и странам третьего мира. Эндемические случаи острого вирусного гепатита А бывают и в Германии (в приютах, школах, детских садах и т.д.). Поскольку в большинстве случаев это лица с низкой естественной инфицированностью, практическую важность приобретает профилактическая вакцинация.

Таблица 7

Частота выявления анти-ВГА-IgG в сыворотке крови у вакцинируемых жителей Германии (по M Bienzle и et al., Lancet 1993, 341, 1028)

Возраст (годы)	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	>60
Анти-ВГА-положительные	5%	5%	13%	28%	50%	44%

n=2030 вакцинируемых, из них 285 (14%) анти-ВГА-положительных

Каким должно быть отношение врача к вопросу о пассивной иммунизации этих лиц против гепатита А?

Для профилактики гепатита А применяют обычный гамма-глобулин (табл. 8). Нуждается ли турист, направляющийся в область с высокой заболеваемостью гепатитом А, в профилактической иммунизации или нет, ориентировочно определяют на основании эпидемиологических данных: дети, юноши и взрослые молодые люди имеют более высокий риск заболеть, чем лица более старшего возраста.

Детям и взрослым людям молодого возраста, в первую очередь надолго отъезжающим за границу, рекомендуется перед поездкой провести пассивную профилактику гамма-глобулином, а в настоящее время также и активную вакцинацию (см. ниже). Для твердого определения показаний к вакцинации в настоящее время определяют протективные антитела в сыворотке крови (анти-ВГА-IgG). Положительный титр указанных антител свидетельствует об иммунитете против гепатита А, и вакцинация таким лицам, естественно, не показана.

Человеческий сывороточный иммуноглобулин, который изготавливается из пула, по меньшей мере, 1000 доноров, содержит гамма-глобулин в количестве 160 мг/мл. К сожалению, имеющиеся сейчас в Германии партии препарата до сих пор не стандартизированы ни в отношении титра антител против ВГА (анти-ВГА), ни в отношении титра антител против ВГВ (анти-НВs). Хотя большинство препаратов сывороточного иммуноглобулина содержат анти-ВГА, титры этих антител подвержены заметным колебаниям в зависимости от изготовителя, страны-производителя и популяции доноров. Несмотря на указанные различия, польза пассивной иммунизации против гепатита А считается однозначно доказанной.

Среди солдат общее число случаев заболевания в течение 3 лет составило только половину от аналогичного показателя в контрольной группе. В течение 9 мес защитный эффект отмечался у всех солдат!

Исследования, проведенные у членов мормонской общины, наглядно показали, насколько эффективной может быть массовая иммунизация иммуноглобулином после начала эпидемии: после инъекции иммуноглобулина в дозе 0,02 мл/кг в окружении больных вирусным гепатитом А не было ни одного нового случая заболевания!

Завершая данный раздел, можно заключить, что пассивная иммунизация с помощью иммуноглобулина может быть чрезвычайно эффективной при проведении как с профилактической целью, так и в условиях начавшейся эпидемии вирусного гепатита А.

Таблица 8

**Препараты человеческого иммуноглобулина, применяемые в Германии
для внутримышечного введения**

Бериглобин (Beriglobin) (фирма «Беринг Верке»)	5 мл	DM 50,03
Кабиглобин (Kabiglobin) (фирма «Каби»)	5 мл	DM 49,32
Гамма-глобулин (Gammaglobulin) (фирма «Рон Пуленк»)	4 мл	DM 38,84
Куттерглобин (Cutterglobin) (фирма «Тропон Куттер»)	10 мл	DM 65,56

Кому необходимо проводить пассивную иммунизацию и в какие сроки?

В настоящее время можно дать следующие рекомендации, касающиеся иммунной профилактики гепатита А.

Перед возможным контактом с инфекцией однократно вводят 5 мл сывороточного иммуноглобулина. Препарат согревают несколько минут в руках до температуры тела, после чего вводят глубоко внутримышечно (см. табл. 8).

Иммунная защита сохраняется 2–4 мес. Если опасность гепатита остается, то через 4 мес возможна повторная иммунизация.

Польза подобных мероприятий подтверждена многими исследованиями. Как уже отмечалось, определенный недостаток указанного метода состоит в том, что титр анти-ВГА в отдельных партиях остается неизвестным и титр, указанный для обычно применяемых препаратов, со временем может снижаться. В связи с этим применяемую для лиц с нормальной массой тела дозу иммуноглобулина, равную 5 мл, следует считать минимальной!

После возможного контакта с инфекцией пассивную иммунизацию можно рекомендовать в случаях контактов в частных домах, а также интернатах (в первую очередь в приютах для умственно отсталых). И у того и у другого контингента эффективность подобных мероприятий считается доказанной. Если сывороточный иммуноглобулин вводят в течение 14 дней после контакта с инфекцией, развитие клинической картины гепатита А удается предотвратить в 87% случаев. Однако при применении препарата в более поздние сроки защитный эффект очень быстро снижается. Пассивную иммунизацию считают нецелесообразной, если после контакта с инфекцией прошло более 2 нед. При уже развившемся остром гепатите А сывороточный иммуноглобулин не применяют.

Побочные эффекты пассивной иммунной профилактики, обычно умеренно выраженные, встречаются примерно в 1% случаев. Они включают в себя главным образом местные болезненные реакции (чаще при введении холодного сывороточного иммуноглобулина, взятого непосредственно из холодильника), лихорадку, а также в редких случаях кожные высыпания и артралгии. Препарат следует вводить строго внутримышечно, поскольку внутривенные инъекции могут вызвать явления анафилактического шока. До настоящего времени не установлены конкретные противопоказания к применению сывороточного иммуноглобулина. Это касается и его применения у беременных.

б) Активная вакцинация

Острый гепатит А в настоящее время, как и прежде, представляет собой важную проблему во всем мире (см. рис. 2). Это касается в первую очередь тех стран, население которых с учетом социально-экономического и гигиенического уровня имеет очень низкую инфицированность ВГА и тем самым подвержено этому заболеванию. В индустриально развитых странах гепатит А из инфекции детского и юношеского возраста превратился в заболевание взрослых. Активная вакцинация, ставшая сейчас, к счастью, доступной, показана прежде всего тем лицам, которые с помощью гамма-глобулина получали лишь временную защиту.

ЖИВАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ВГА

ВГА, полученный из печени когтистых обезьян, может размножаться в клетках почек плода макак резусов или в фибробластах человека. После многократных пассажей получают ослабленные (аттенуированные) штаммы, способные стимулировать у экспериментальных животных и у человека в клинических условиях выработку антител.

Исследования с применением ослабленной живой вакцины, проведенные у детей в Китае, показали уже через 1 мес после введения первой дозы отчетливую сероконверсию. Повышенный титр анти-ВГА сохраняется после вакцинации до 2 лет. Местных или системных реакций, а также повышения уровня ферментов печени после вакцинации не наблюдалось.

Существовавшие опасения, что после вакцинации ослабленной живой вакциной ВГА с калом у вакцинированных будет выделяться ВГА и возникнет угроза передачи вируса при контактах, не подтвердились.

ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ВГА

Уже в конце 60-х годов удалось инфицировать когтистых обезьян ВГА и тем самым получить экспериментальную модель, с помощью которой в 70-е годы была подтверждена возможность получения протективных антител при введении убитой вакцины. Последующие наблюдения с повторными контактами животных и вируса показали, что, несмотря на существенно более низкий титр антител, убитая вакцина защищала вакцинированных животных от заболевания.

В итоге удалось получить вакцину из культуры диплоидных клеток человека, которые были инфицированы ВГА.

Какой титр антител можно получить при активной иммунизации?

Опубликованные к настоящему времени данные показывают, что концентрация нейтрализующих антител, которая достигается после вакцинации, существенно превышает получаемую пассивно при применении гамма-глобулина (рис. 5). Правда, титр антител, приобретаемый при естественном течении вирусного гепатита А, в раннюю фазу реконвалесценции существенно превышает аналогичные показатели, получаемые после применения убитой вакцины. Однако эту более низкую концентрацию антител, достигаемую с помощью вакцинации, можно все же рассматривать как протективную. Такой вывод подтвержден в экспериментах на животных.

В заключение следует отметить, что в последние годы в развитии активной вакцинации против гепатита А был достигнут существенный прогресс. Аналогично инактивированной полиовакцине [вакцина Солка (Salk)] удалось получить диплоидные клеточные линии человека, явившиеся субстратом для создания убитой вакцины против ВГА, которая была позже усовершенствована (с позиций иммуногенности и надежности вакцинации) и стала доступной в форме фармацевтического препарата [гаврикс (Навгix), фирма «Смит Кляйн Бичем»].

Какие группы лиц должны получать активную иммунизацию вакциной против вирусного гепатита А?

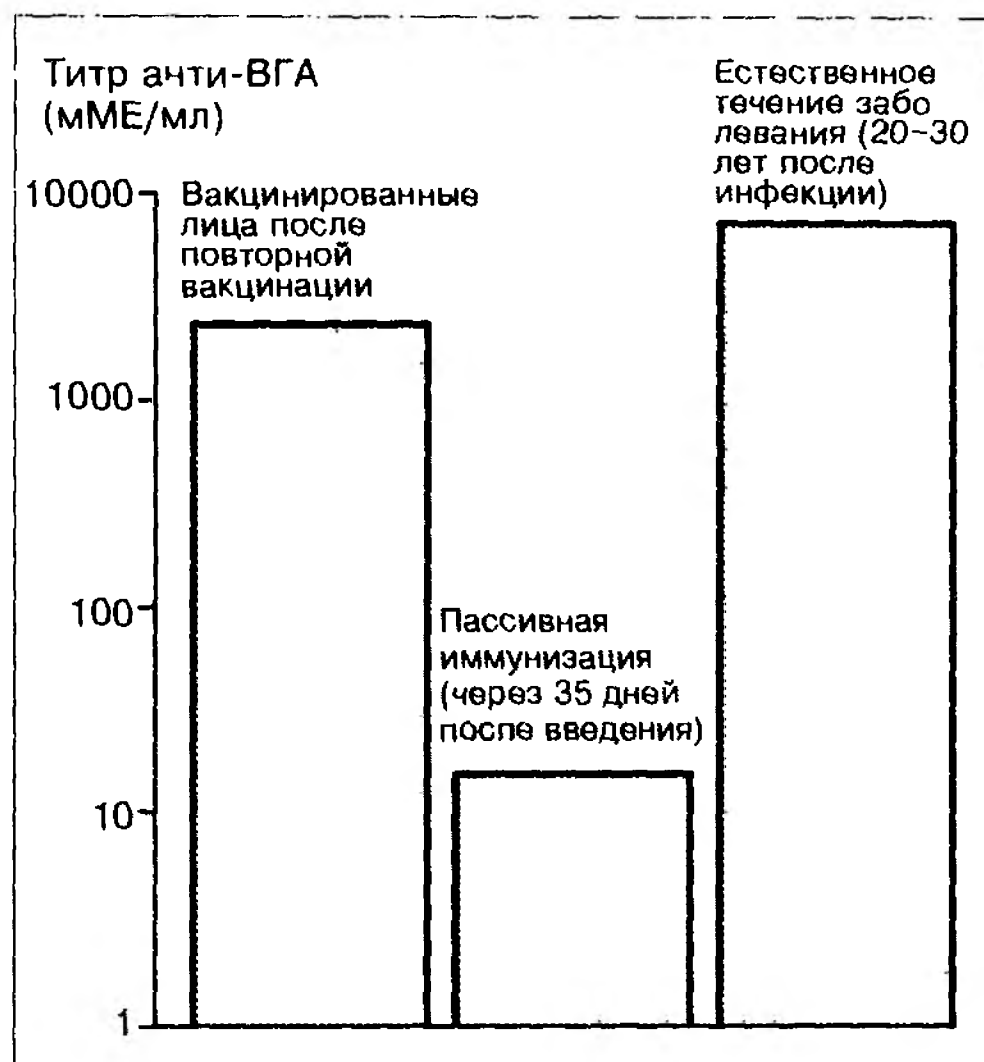


Рис 5 Титр ВГА-антител у взрослых

Активную иммунизацию вакциной против вирусного гепатита А рекомендуется проводить в областях с низкой или умеренно высокой заболеваемостью гепатитом А всем лицам, имеющим повышенный риск по этому заболеванию.

К таким группам относятся:

а) лица, выезжающие в регионы с высокой заболеваемостью вирусным гепатитом А (страны Азии, Африки, Средиземноморья, Средней и Южной Америки, Среднего Востока);

б) лица, имеющие контакт с больным вирусным гепатитом А или инфицированным ВГА;

в) солдаты, лица, относящиеся к службе развития, гомосексуалисты.

Каковы возможные побочные эффекты?

Опубликованные в настоящее время данные показывают, что побочные эффекты обычно слабо выражены и носят местный характер. В работе немецких авторов отмечалось, что ни у одного из 184 пациентов не было тяжелых побочных эффектов или повышения уровня трансаминаз. В исследовании американских ученых, включавшем 42 добровольца, в 97% случаев наблюдалась слабая или умеренная локальная болезненность, сохранявшаяся в течение 20 мин. В этой работе также не было отмечено системных побочных эффектов.

Как следует проводить вакцинацию?

Основная иммунизация включает в себя 2 вакцинации, при которых внутримышечно с интервалом 1 мес вводят 1 мл вакцины (720 ELISA-единиц протеина ВГА). При необходимости в результате сокращения интервала между вакцинациями можно получить и более быструю иммунную защиту. В указанных случаях вакцинации проводятся с интервалом 2 нед.

Для получения более длительного иммунитета (около 10 лет) через 6–10 мес рекомендуется проведение дополнительной («усиливающей») вакцинации. Однако сейчас уже можно исходить из того, что продолжительность иммунитета после основной иммунизации составляет минимум 1 год, а возможно, и больше.

Дальнейшие исследования должны установить, необходимы ли в отдаленном периоде повторные вакцинации, и если да, то при каком титре антител.

Поскольку в настоящее время имеется очень ограниченный опыт вакцинации детей, изготовители вакцины не рекомендуют активную иммунизацию этих контингентов, равно как и вакцинацию беременных.

Представленная стратегия вакцинации позволяет достичь сероконверсии более чем у 95%. Аналогично активной вакцинации против вирусного гепатита В результаты вакцинации против вирусного гепатита А оказываются более благоприятными у взрослых людей моложе 40 лет.

Наряду с активной вакцинацией против гепатита А возможно одновременное контралатеральное введение (в дельтовидную мышцу) активной вакцины против гепатита В. Возможно также проведение активно-пассивной вакцинации (одновременное применение гаврикса и сывороточного иммуноглобулина).

Альтернативные вакцины

Экспериментальные исследования, проведенные с применением клонирования, выявили последовательность нуклеотидов различных штаммов ВГА. После того как были идентифицированы эпитопы (антигенные детерминанты), ответственные за антигенную структуру вируса, в экспериментах на животных с помощью синтетических пептидов удалось индуцировать выработку нейтрализующих антител из региона VP-1. Однако пока еще не решены многочисленные проблемы, связанные с производством подобной вакцины. Так, например, не установлено значение третичной и четвертичной структуры тех эпитопов ВГА, которые стимулируют образование нейтрализующих антител.

в) Общие гигиенические мероприятия

Гепатит А передается фекально-оральным путем. Соответственно, и в плане профилактики здесь следует назвать меры, которые препятствуют попаданию возбудителя в организм. Прежде всего, это означает неукоснительное соблюдение личной гигиены. Необходимо упомянуть строгие санитарно-гигиенические предписания для лиц, имеющих контакт с продуктами питания. Лица, отправляющиеся в туристические поездки в регионы с высокой заболеваемостью вирусным гепатитом А, должны знать, что отказ от продуктов питания без соответствующей кулинарной обработки, некипяченой воды, салата, сырых овощей, мороженого и др. в таких странах предупреждает не только диарею, но и вирусный гепатит А.

Частоту вирусного гепатита А, по крайней мере клинически значимого, можно снизить при приготовлении пищи в микроволновой печи. Известно, что микроволны очень быстро (60 с) инактивируют определенные вирусы. Однако данные о действии микроволн непосредственно на ВГА пока отсутствуют.

г) Дезинфекция

Применение высоких температур частично или полностью инактивируют вирус. При нагревании до 75 °С вирус инактивируется в течение 20 мин, при нагревании до 60 °С он инактивируется частично в течение 4 ч. При температуре 85 °С ВГА инактивируется полностью за 1 мин. С учетом клинического опыта можно еще раз подчеркнуть, что стерилизация инструментов в кипящей воде (более 15 мин) достаточна для утраты вирусом патогенных свойств. Однако адекватность такой стерилизации спорна; в частности, при недостаточной механической очистке приборов не гарантируется полное устранение опасности передачи вируса гепатита. Данный метод стерилизации допустим лишь в экстренных случаях. Алкоголь в отличие от формальдегида не инактивирует ВГА. Напротив, формалин (в концентрации 1:4000) при температуре 37 °С инактивирует в течение 2 ч как ВГА, так и ВГВ и рекомендуется для дезинфекции инструментов, тканей, подушек и др., а также для дезинфекции поверхностей в помещениях. Для дезинфекции эндоскопов можно применять глютаровый альдегид (2%). Необходимо подчеркнуть, что холод (температура -20 °С или -70 °С) не изменяет патогенные свойства вируса.

1.12. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Острый инфекционный гепатит А имеет благоприятное течение (хотя в некоторых случаях затяжное и с явлениями холестаза) и достаточно легко диагностируется по высокому уровню трансаминаз и специфическому титру анти-ВГА-IgM в сыворотке крови. Острый гепатит А, прежде присущий в основном детскому возрасту, в настоящее время все чаще встречается у взрослых. Первоначальная клиническая диагностика становится трудной при безжелтушных формах заболевания. Частыми ошибочными диагнозами являются гастроэнтерит и грипп. Специфической терапии заболевания не существует. Пассивная иммунопрофилактика, проведенная до контакта с инфекцией, оказывается эффективной почти во всех случаях. Иммунопрофилактика, проведенная после контакта с инфекцией (в течение первых 14 дней), дает эффект более чем в 80% случаев. В настоящее время возможна активная вакцинация лиц, относящихся к группам повышенного риска. Проведения иммунизации новорожденных (если мать перенесла заболевание во время беременности) не требуется, поскольку антитела против ВГА проходят через плацентарный барьер. У детей, как и у взрослых, заболевание, как правило, протекает в легкой форме. Фульминантное течение болезни встречается исключительно редко. Заболевание обычно оканчивается полным выздоровлением и оставляет стойкий иммунитет (анти-ВГА-IgG). При соответствующем соблюдении правил гигиены вполне реально его лечение в домашних условиях.

1.13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиника

Вирусный гепатит А — острое заболевание, вызванное РНК-содержащим вирусом и передающееся фекально-оральным путем (перинатальный

путь передачи инфекции до сих пор не установлен). Чрезвычайно редко бывает заражение вследствие трансфузии. Инкубационный период колеблется от 15 до 45 дней. Первыми клиническими проявлениями служат желудочно-кишечные расстройства и «гриппоподобные» симптомы, часто сопровождающиеся лихорадкой.

Течение заболевания благоприятное. Переход в хроническую форму, а также вирусоносительство не установлены. Какая-либо связь с первичной гепатоцеллюлярной карциномой отсутствует.

Возможность фульминантного течения острого гепатита А описана, но такое течение встречается чрезвычайно редко. В общем, прогноз считается очень хорошим, хотя в некоторых случаях бывает затяжное течение.

Диагностика

Иммунологические показатели: обнаружение специфического титра анти-ВГА-IgM как доказательства свежей инфекции ВГА.

Лабораторные показатели: активность ГПТ и гамма-ГТ, уровень железа и билирубина, данные электрофореза белков, уровень щелочной фосфатазы.

Профилактика

Строгие гигиенические мероприятия, предотвращающие фекально-оральную передачу инфекции.

Пассивная иммунная профилактика проводится при ВГА в окружающей среде (домашняя обстановка, интернаты, дальние туристические поездки, помощь развивающимся странам). Перед отъездом или после предположительного контакта с инфекцией (не позднее 14 дней) внутримышечно вводят 5 мл (минимальная доза) гамма-глобулина. Продолжительность защитного действия 4–6 (до 9) мес.

Показатели эффективности: защитное действие почти в 100% случаев при профилактическом введении до контакта с инфекцией, в 80–90% случаев при профилактическом введении после контакта с инфекцией.

При сохранении опасности заражения ВГА показана повторная иммунопрофилактика или активная вакцинация.

Активная иммунопрофилактика недавно появившийся в нашем распоряжении фармацевтический препарат гаврикс отличается хорошей иммуногенностью и переносимостью. Основная иммунизация (2 вакцинации) ведет к поствакцинальной защите в течение 12 мес (возможно, дольше). Интервал между вакцинациями 1 мес. При необходимости получения быстрой иммунной защиты возможно проведение 2 вакцинаций в течение 14 дней. Дополнительная («усиливающая») вакцинация, проведенная через 6–12 мес, удлиняет защитное действие как минимум до 5–10 лет.

Эффективность иммунизации после 2 вакцинаций приближается к 100%.

Необходимость сообщения о заболевании

Вирусный гепатит А относится к заболеваниям, о которых необходимо обязательно сообщать в санитарно-противоэпидемическую службу.

2. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острый вирусный гепатит В представляет собой острое воспаление печени, которое вызывается ДНК-содержащим вирусом диаметром 42 нм (частица Дейна), передающимся вертикально или перинатально от человека (как единственного хозяина ВГВ) человеку. Заболевание чаще всего заканчивается выздоровлением, но в некоторых случаях может сопровождаться формированием длительного вирусоносительства и/или переходом в хронический гепатит и постгепатитный цирроз печени.

2.2. ЧАСТОТА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

При высокой концентрации вируса (10^{12} частиц вируса в 1 мл и более) минимальных следов крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый вирусный гепатит В (рис. 6).

Учитывая сказанное, особой опасности заражения ВГВ подвержены работники биохимических лабораторий и отделений переливания крови, часто контактирующие с кровью и/или ее препаратами. Кроме того, оказалось, что особенно высок риск развития этой инфекции у больных с

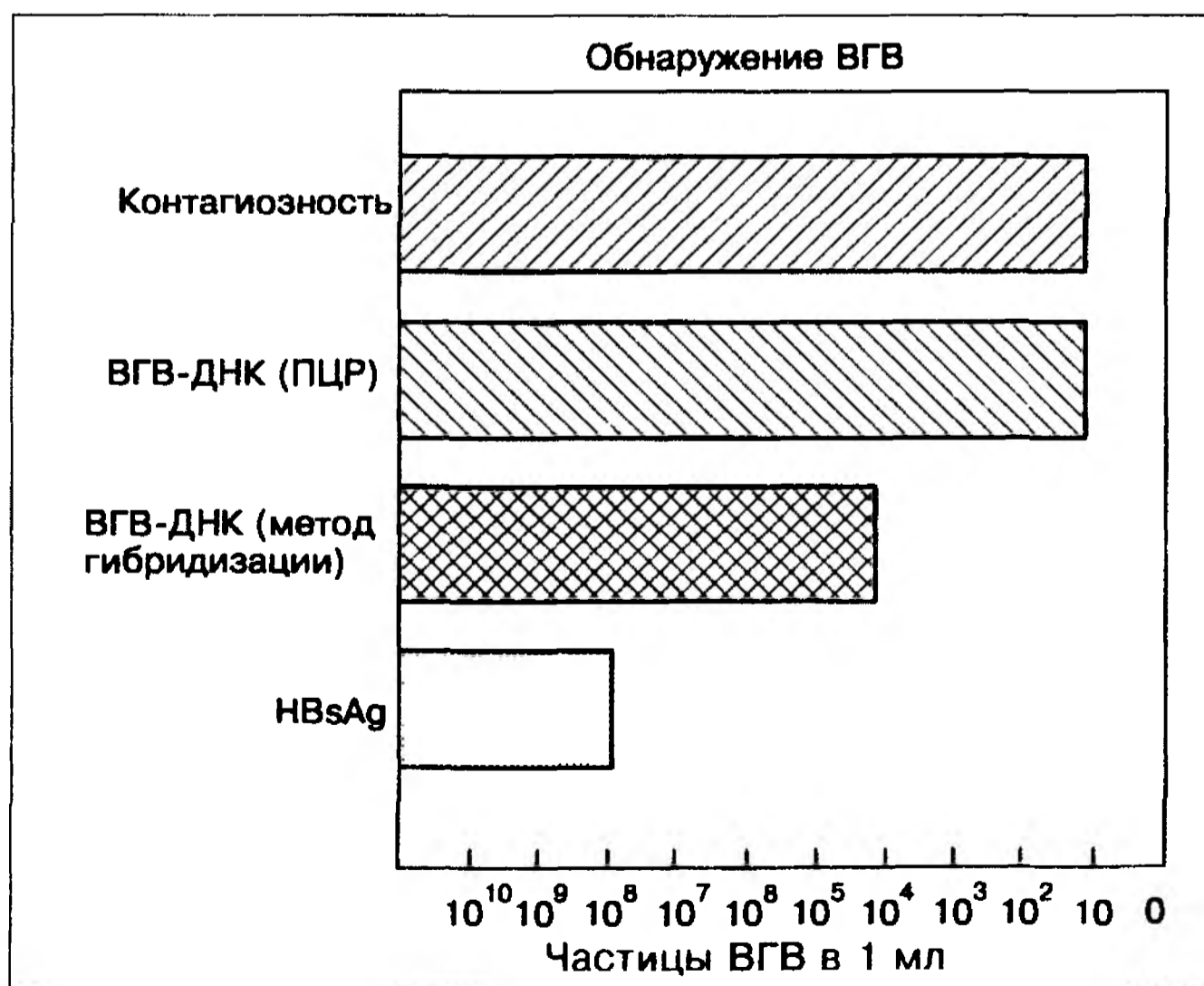


Рис 6. Чувствительность различных методов обнаружения ВГВ и его контагиозность (благодарю проф Н Е Blum из Цюриха за любезно предоставленный рисунок)

хроническими заболеваниями кожи. Это объясняется возможностью проникновения вируса через пораженную кожу.

Из-за сниженного иммунитета высокой восприимчивостью к ВГВ отличаются пациенты отделений гемодиализа и больные с иммуносупрессивными состояниями.

Примерно 0,3–0,5% населения Федеративной Республики Германия являются носителями HBsAg. Считается, что ежегодно в ФРГ регистрируется 35 свежих случаев инфекционного гепатита на 100 000 населения. При этом 41% приходится на вирусный гепатит А, около 40% — на вирусный гепатит В, оставшаяся часть — на вирусный гепатит ни-А ни-В (гепатит С).

Инфицированность ВГВ имеет значительные географические различия. В некоторых тропических странах до 30% населения оказываются HBsAg-положительными!

При объяснении этих данных высказано предположение о переносе инфекции насекомыми; с некоторой долей вероятности говорят о значении постельных клопов и москитов. В отличие от гепатита А, у больных гепатитом В отсутствует корреляция между частотой инфицирования и возрастом, хотя в возрасте от 15 до 29 лет (контингент с повышенной склонностью к употреблению наркотиков) больше HBsAg-положительных лиц.

В отличие от вирусного гепатита А при остром вирусном гепатите В известно вирусоносительство. В связи с этим приходится считаться более чем с 300 млн HBsAg-положительных носителей ВГВ во всем мире. Эти люди нуждаются в самом пристальном внимании по двум причинам:

— они представляют собой постоянный резервуар вируса и тем самым служат (с учетом оживленного туризма во всем мире) постоянным источником инфекции, в том числе и для стран с низким уровнем инфицированности;

— известен параллелизм между географической частотой первичного рака печени и распространенностью гепатита В. По меньшей мере у 50% всех больных первичным печеночноклеточным раком (независимо от того, живут они в странах с высокой или низкой инфицированностью) выявляются положительные серологические маркеры ВГВ.

Передача ВГВ в домашних условиях бывает преимущественно у супругов. Почти у 50% таких лиц обнаруживаются, по крайней мере, лабораторные признаки инфицированности ВГВ, в то время как эти изменения наблюдаются только у 17% других членов семьи. У супругов-партнеров HBsAg-положительных носителей, у которых одновременно выявляются HBeAg и ДНК-полимераза, серологические признаки инфицированности ВГВ обнаруживаются достоверно чаще (в 78% случаев), чем у супругов-партнеров, лиц с отрицательными HBsAg и HBeAg (в 25% случаев). Исследования, проведенные в Южно-Африканской Республике, показали, что более чем у двух третей лиц, живущих в одних и тех же домашних условиях с HBsAg-положительным ребенком, также выявляются маркеры ВГВ в крови. На основании этих данных предположили горизонтальную передачу ВГВ от детей взрослым, живущим в тех же домашних условиях. Однако частные вопросы такого пути передачи остаются невыясненными. Наряду

с внутрисемейным контактом, роль которого зависит от физических отношений, важное значение имеет возраст. Инфицирование, произошедшее впервые в юношеском возрасте, связано с очень высокой частотой носительства. Частота носительства снижается, если человек впервые инфицируется, уже будучи взрослым (табл. 9).

2.3. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

Вирусный гепатит В передается половым и парентеральным путем, а также перинатально. Опасения «сывороточного гепатита» после переливания крови и связанный с этим тщательный контроль консервированной крови привели к тому, что этот путь передачи утратил свое прежнее значение. Роль других путей передачи, напротив, существенно возросла.

Вирусный гепатит В в настоящее время все чаще фигурирует как заболевание, передающееся половым путем. Женщины, много лет занимающиеся проституцией часто оказываются HBsAg-положительными. Так, из 1368 проституток у 56% были обнаружены признаки острого или перенесенного вирусного гепатита. Одновременное пристрастие к наркотикам повышает частоту выявления маркеров ВГВ почти до 75%. Кроме того, при анальных половых сношениях частота передачи ВГВ значительно возрастает.

Хорошо документирована также передача ВГВ от инфицированной матери ее ребенку.

Если вирусный гепатит В развивается в I или II триместре беременности, то вероятность передачи ВГВ ребенку остается очень небольшой. Напротив, если заболевание наблюдается в III триместре и беременная становится не только HBsAg-положительной, но и одновременно HBeAg-положительной, приходится считаться с почти закономерным инфицированием ребенка. Интересно, что у детей HBsAg-положительных матерей, которые не были инфицированы перинатальным путем, в последующие 5 лет заметно выше риск развития инфекции. Это подчеркивает важность тесного личного контакта в отношении передачи ВГВ.

В Азии 60% детей HBeAg-положительных матерей в возрасте до 5 лет оказывались инфицированными. В течение такого же времени становились инфицированными 40% детей HBeAg-отрицательных матерей.

Таблица 9

Предрасположенность к хроническому носительству ВГВ

1. Возраст	Новорожденные	Дети	Взрослые
	90–100%	20–30%	<5%
2. Пол	Женский пол	1–3%	
	Мужской пол	5–10%	
3. Иммунный статус	Обслуживающий персонал	5–10%	
	Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30–80%	

Китайские авторы выявили трансплацентарную передачу инфекции лишь в 8% наблюдений. Поскольку лишь небольшой процент детей HBsAg-положительных матерей инфицируются внутриутробно, эффективность вакцинации против гепатита В высока, если она проводится сразу же после рождения. Вакцинация, таким образом, не только предохраняет от перинатальной инфекции, но и надежно защищает детей, по крайней мере, в первые годы жизни, от постоянного риска, исходящего от инфицированной матери (подробнее см. главу «Профилактика»).

Какое значение имеют различные пути передачи в зависимости от возраста инфицируемого?

а) Перинатальная инфекция

На значение перинатального пути передачи ВГВ применительно к вирусносителям уже указывалось (см. табл. 9). Важно, что обнаружение положительного HBeAg или подтверждение присутствия ВГВ в сыворотке крови матери представляет собой серьезный фактор риска для ребенка. Однако с практической точки зрения каждую HBsAg-положительную беременную следует принципиально считать представляющей большую опасность в плане инфицирования и проводить (независимо от результатов определения HBeAg и ВГВ ДНК) соответствующие профилактические мероприятия (подробнее см. главу «Профилактика»).

б) Инфицирование у детей раннего возраста

Частота инфицирования детей раннего возраста в семьях, где нет HBsAg-положительных матерей, составляет в эндемичных областях около 10%. Если у ребенка раннего возраста развивается гепатит, то, как правило, в течение 5 лет его жизни инфекция выносится за пределы тесного семейного круга. Как показывает опыт, накопленный на Аляске, обычная вакцинация всех новорожденных привела в этом эндемичном районе к драматическому снижению частоты инфицирования ВГВ и в первую очередь у детей раннего и школьного возраста.

в) Инфицирование ВГВ в юношеском возрасте

Дети старшего возраста и взрослые молодые люди, по крайней мере, в Соединенных Штатах Америки, составляют 90% всех больных острым гепатитом В. Это объясняется высокой сексуальной активностью этой возрастной группы.

г) Инфицирование ВГВ у взрослых

В 80-е годы и раньше мужчины-гомосексуалисты имели наиболее высокий риск инфицирования ВГВ. Частота инфицирования у гомосексуалистов составляла 70% в течение 5 лет. Не в результате вакцинации против вирусного гепатита В, а благодаря мероприятиям для уменьшения распространения ВИЧ-инфекции в этой группе населения можно было ожидать

заметного снижения частоты инфицирования ВГВ. Однако применительно к общему числу заболеваний это снижение нивелируется увеличением числа людей, получивших ВГВ при парентеральном введении наркотиков. Как и у проституток (см. выше), риск инфицирования ВГВ у взрослых наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, чрезвычайно высок и достигает в течение 5 лет величин около 90%!

Парентеральный путь передачи через инфицированные инструменты, канюли и т.д. в настоящее время наиболее актуален для всех работников здравоохранения («шприцевой гепатит»).

Можно также однозначно указать на снижение частоты заболеваний у врачей и медсестер. В отличие от гомосексуалистов, наркоманов и проституток, это произошло благодаря активной вакцинации. Во всяком случае, группа медицинских работников сейчас сравнительно немногочисленна и составляет лишь 5% заболевших острым вирусным гепатитом В.

В стационарах общего профиля риск передачи ВГВ остается сравнительно невысоким, но только там, где соблюдаются обычные гигиенические требования. Не отмечено передачи вируса пероральным путем, например, в эндоскопических отделениях. Этот аспект представляется важным, поскольку известно, что HBsAg может присутствовать практически во всех секретах организма (в первую очередь в крови, слюне и моче, кроме того, в материнском молоке, сперме, а также в желчи и диализате брюшной полости).

Известные и перечисленные выше пути передачи имеют значение прежде всего применительно к хронизации гепатита. Однако, несмотря на тщательно собранный анамнез, по примерным оценкам, у 25% всех пациентов с острым вирусным гепатитом В не удается выявить какого-либо пути передачи или фактора риска.

2.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Ни в продромальную фазу, ни на клинической стадии заболевания отличить вирусный гепатит В от гепатита А без помощи лабораторных исследований не удастся. В обоих случаях в этот период доминируют нехарактерные боли в животе, потеря аппетита, тошнота, рвота. Еще до открытия HBsAg у больных вирусным гепатитом иногда наблюдали поражения других органов и систем. При инфекции, вызванной гепаднавирусами, к которым относится и ВГВ, только печень считали «органом-мишенью». Однако несколько лет назад было показано, что эти вирусы могут поражать и другие органы помимо печени.

Затем удалось обнаружить места связывания ВГВ (в регионе pre-S-1) (рис. 7) и на поверхности непеченочных клеток. Биологическое значение и частота внепеченочной инфекции остаются все же недостаточно ясными, поскольку не были выявлены цитопатологические изменения в тканях вне печени, в которых обнаруживалась бы ВГВ-ДНК. Первоначальные представления, согласно которым клинически наблюдаемые внепеченочные проявления инфицирования ВГВ связаны с циркулирующими иммунными комплексами, остаются по-прежнему спорными. Пока также неясно,

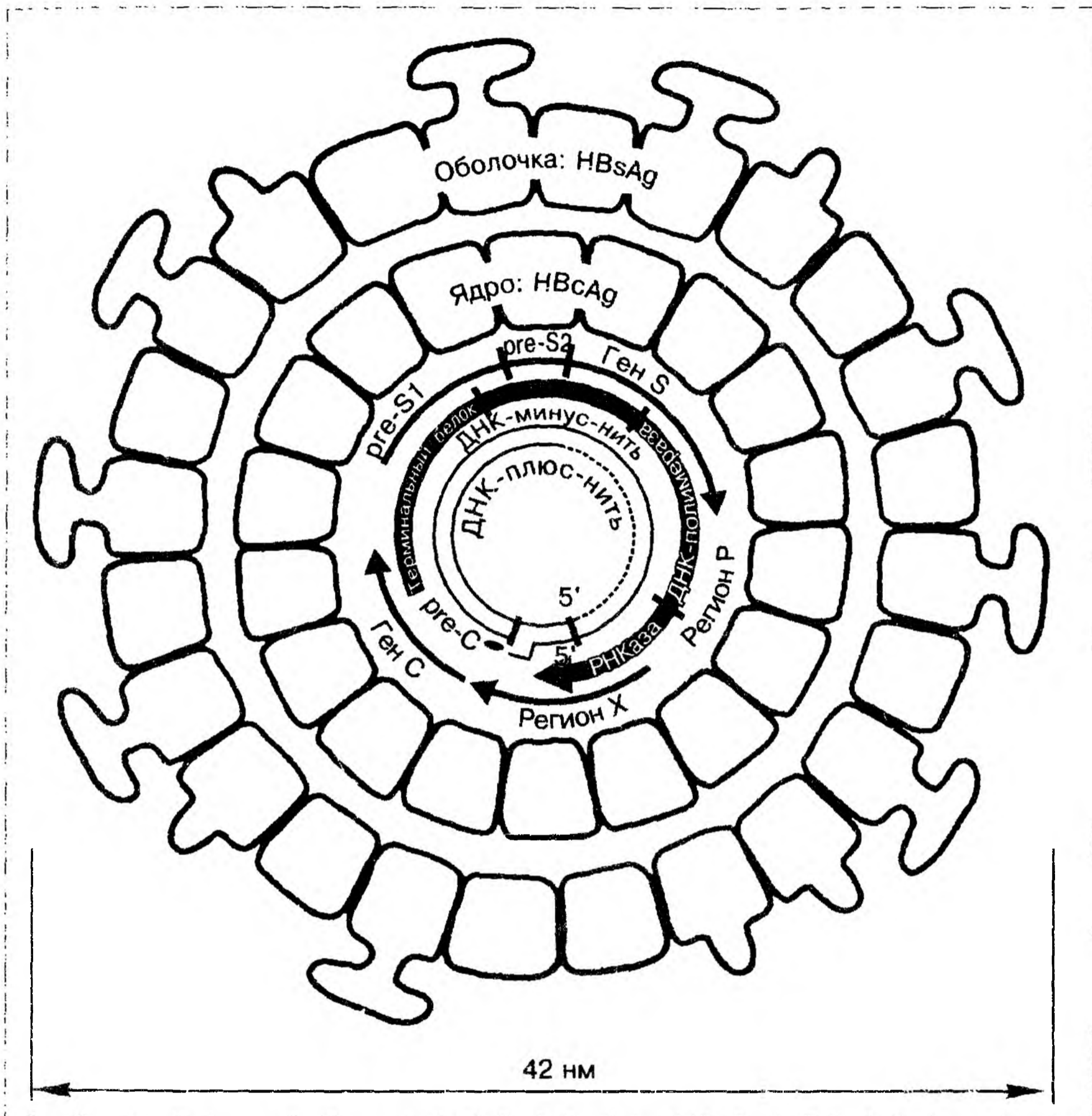


Рис. 7. Структура ВГВ (схема)

являются ли наблюдаемые клинически случаи панкреатита, нейропатий, гематологических изменений прямым следствием внепеченочной инфекции ВГВ или они опосредованы иммунологически. Вопрос о возможности внепеченочной репликации ВГВ приобретает большой практический интерес, когда возникает реинфекция в трансплантате, пересаженном больному, инфицированному ВГВ. При повторной активации хронической инфекции ВГВ вопрос о месте внепеченочной репликации также мог бы иметь практическое значение.

К проявлениям инфицирования ВГВ, обусловленным иммунными комплексами, можно отнести изменения кожи, артралгии, гломерулонефрит, узелковый панартериит, криоглобулинемию.

Поражения кожи в продромальной фазе острого гепатита В включают в себя крапивницу и диффузные пятнисто-папулезные высыпания.

Частота артралгий у больных острым гепатитом В достигает 30%. Они встречаются и при хроническом течении гепатита В. Гломерулонефрит, чаще мембранозного типа, отмечается при гепатите В прежде всего у детей. Этот вариант заболевания представляет интерес, поскольку в его лечении может оказаться эффективным интерферон. Связь между узелковым панартериитом и ВГВ описана еще в 1970 г. Однако этот синдром обнаруживается, как правило, у больных хроническим персистирующим или хроническим активным гепатитом и реже — у пациентов с острым гепатитом В. При криоглобулинемии — синдроме, включающем триаду симптомов (пурпура, артралгии и почечная недостаточность), в сыворотке крови удается обнаружить HBsAg (и очень часто также ВГВ). Однако и этот синдром чаще встречается не при остром, а при хроническом гепатите В.

2.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании лабораторных исследований, проведенных при подозрении на острый гепатит, дифференциальная диагностика острого гепатита А и В также оказывается невозможной. И в том и в другом случае обнаруживаются биохимические признаки некроза печеночных клеток. У некоторых больных дополнительно выявляются признаки, указывающие на холестатическую форму заболевания.

Точная диагностика заболевания возможна лишь с помощью дополнительных иммунологических исследований.

Как и при вирусном гепатите А, в случаях подозрения на острый гепатит В при проведении биохимического исследования крови определяют активность ГПТ и гамма-ГТ и дополнительно концентрацию билирубина и железа в сыворотке. Кроме того, целесообразно проведение электрофореза белков сыворотки.

2.6. АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА

Исследования сыворотки крови HBsAg-положительных больных острым гепатитом, выполненные с помощью электронной микроскопии, обнаружили у них сферические или нитевидные (филаментные) формы, а также интактные частицы Дейна (целые ВГВ) (рис. 8, 9).

Структура ВГВ

ВГВ представляет собой небольшой ДНК-вирус диаметром примерно 42 нм. Он состоит из оболочки и нуклеокапсида. Оболочка вируса содержит поверхностный антиген ВГВ (HBsAg); дополнительно она имеет рецептор для полимеризованного альбумина (pAR). Поскольку печеночная клетка также содержит рецептор для альбумина, обработанного глютаральдегидом, сейчас предполагают, что с помощью альбуминового рецептора HBsAg проникает внутрь печеночной клетки. В нуклеокапсиде находятся ядерный (core) антиген ВГВ (HBcAg) и антиген е ВГВ (HBeAg); дополнительно

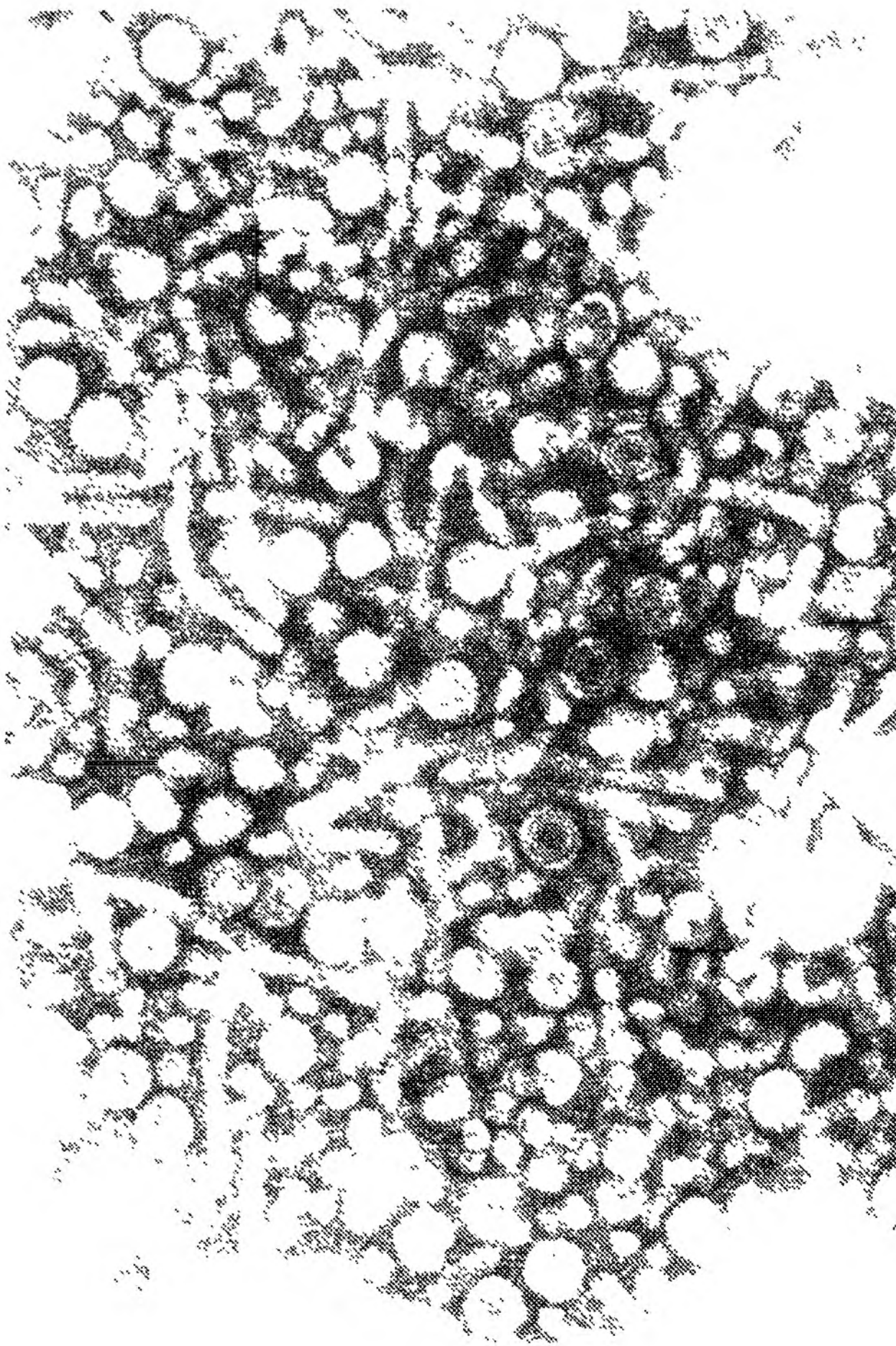


Рис 8. Электронно-микроскопическая картина сыворотки крови HBsAg-положительного больного

в нем содержатся ДНК-полимераза (обратная транскриптаза), протеинкиназа и ДНК вируса с ковалентно связанным белком, функция которого пока неясна. Молекулярная природа HBeAg долго оставалась нераскрытой. Положение изменилось только тогда, когда был идентифицирован ген для ядерного белка и определена его последовательность. В этот период выяснилось, что HBeAg можно получить из ядерного белка с помощью обработки детергентами или протеазами.

Сам геном ВГВ состоит из частично двунигчатой ДНК, причем длина минус-нити составляет примерно 3200 нуклеотидов. Концевой участок-5' неполной плюс-нити перехлестывается с концевым участком-5' минус-нити (см. рис. 7). Тем самым молекула ДНК приобретает круговую конфигурацию.

Идентифицированы гены вируса, кодирующие соответствующие продукты генов: Pre S ген для рецептора полиальбумина, S-ген для HBsAg, X-ген для HBxAg, С-ген для HBeAg/HBeAg; ген полимеразы (ген-Р), кодирующий ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу).

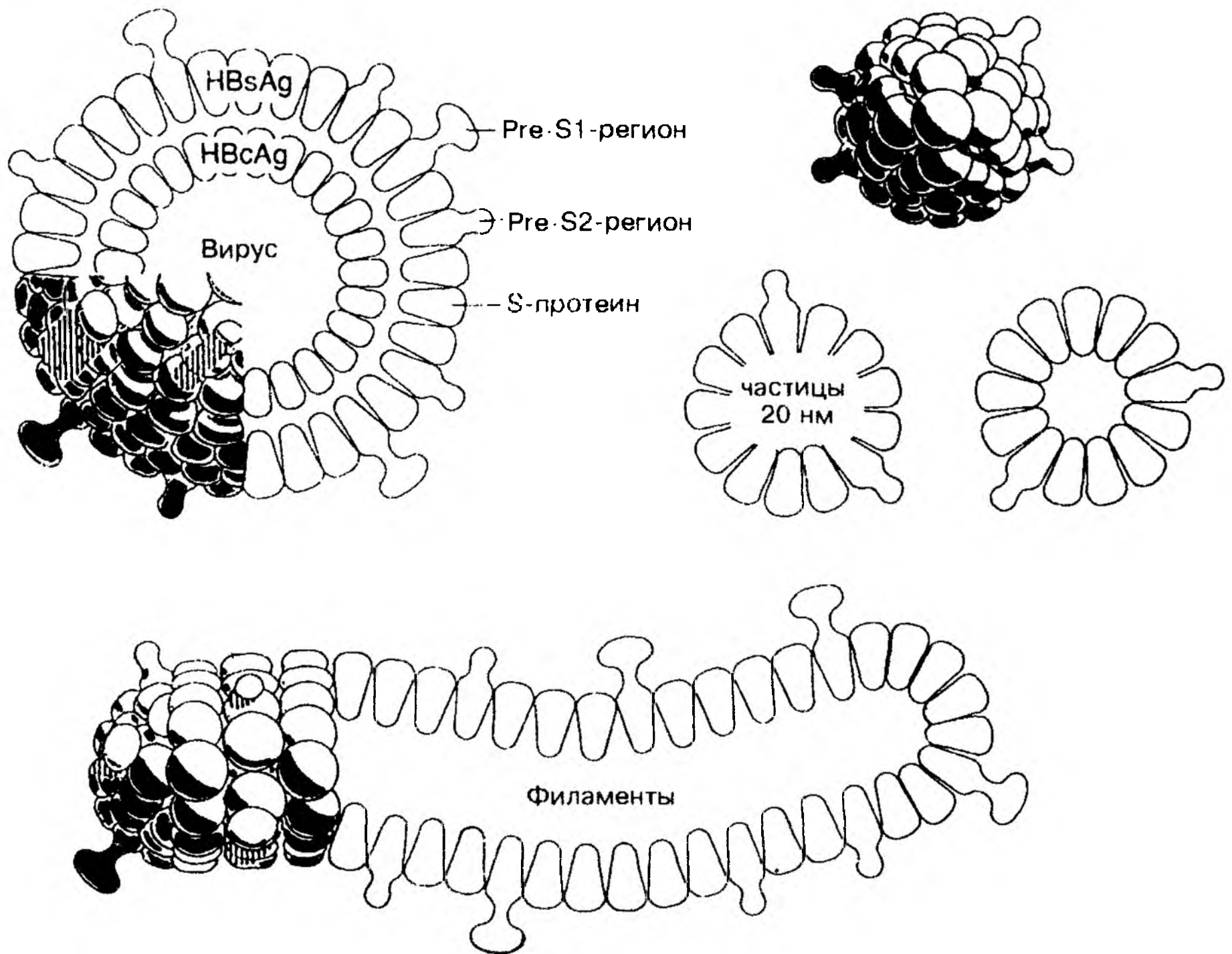


Рис 9. Форма и структура ВГВ, HBsAg-филаментов и частиц размерами 20 нм

Применительно к диагностике и профилактике гепатита В прежде всего интересен Pre-S-регион антигена оболочки (см. рис. 9).

Pre-S1-регион HBsAg представляет собой особый иммуногенный полипептид. Pre-S1 тормозит (и регулирует?) секрецию HBsAg.

Pre-S2-регион содержит место связывания для рAR-рецептора, который важен для связывания ВГВ с гепатоцитами.

Высказано предположение, что антитела против Pre-S2-региона имеют значение для элиминации вируса.

Оболочка и ядро ВГВ различаются в антигенном отношении. Во время заболевания против этих составных частей вируса образуются различные антитела. Знание антигенов ВГВ и антител к ним имеет чрезвычайно большое значение с точки зрения диагностики и прогностической оценки. Соответствующие тесты, в настоящее время стандартизированные и доступные в клинической практике, обеспечивают точную диагностику этой инфекции.

Серологические маркеры

В настоящее время в арсенале врачей имеется много доступных тестов для определения серологических маркеров вирусного гепатита В. Ниже мы более подробно остановимся на значении отдельных тестов и интерпретации их результатов.

Следует отметить, что в острую фазу инфекции в крови можно обнаружить интактный ВГВ (частица Дейна). В то же время на каждый обнаруженный интактный вирус приходится сотни «пустых» оболочек (см. рис. 9), что объясняется циклом развития ВГВ:

ВГВ-ДНК синтезируется в ядре клетки, а оболочка, окружающая нуклеопротеин, — в цитоплазме. Антиген оболочки в цитоплазме «гарантирует» образование оболочки для каждой ДНК и обеспечивает переход полного вируса в системный кровоток. Одновременно выделяется и множество пустых частиц ВГВ (см. рис. 9).

HBsAg. HBsAg не является единым белком. Напротив, существуют подтипы этого антигена, которые представляют интерес в первую очередь с эпидемиологической точки зрения. (см. главу 2.8).

HBsAg появляется в сыворотке крови перед клинической манифестацией заболевания и достигает максимальной концентрации примерно в момент развертывания клинических симптомов. HBsAg сохраняется обычно в течение всего периода существования симптомов заболевания и исчезает в фазу реконвалесценции. Это означает, что при неосложненном течении заболевания HBsAg элиминируется из сыворотки в течение 2 мес.

Если этот маркер сохраняется более 12 нед, то, весьма вероятно, острый гепатит В переходит в хроническую форму.

Динамика элиминации HBsAg может быть индивидуально различной. У некоторых больных HBsAg элиминируется уже в течение первой недели после появления клинических симптомов, так что у 10% пациентов можно диагностировать острый гепатит В только с помощью определения анти-HBc-IgM.

Однако HBsAg обнаруживается также в сыворотке хронически инфицированных. По одной пробе сыворотки нельзя сделать вывод об острой или хронической форме вирусного гепатита В.

HBeAg. Антиген е ВГВ (HBeAg) является продуктом распада HBcAg. У большинства больных острым гепатитом В выявляются HBeAg, ВГВ-ДНК и ДНК-полимераза. Эти маркеры свидетельствуют о значительной репликации вируса, циркуляции в крови множества полных вирусов. Следовательно, данный пациент является высококонтагиозным. При остром гепатите В HBeAg обнаруживают с помощью серологических исследований лишь в течение нескольких дней, иногда нескольких недель. Это означает, что больной острым гепатитом В при первом визите к врачу вполне уже может быть HBeAg-отрицательным.

HBeAg элиминируется из сыворотки раньше, чем HBsAg.

Как и в случае определения HBsAg, на основании однократного определения HBeAg нельзя сделать вывод об острой или хронической форме вирусного гепатита В. При повторном обнаружении этого маркера в течение более длительного времени у большинства HBeAg-положительных больных выявляется активное заболевание печени.

HBcAg. Ядерный антиген ВГВ (HBcAg), компонент нуклеопротеина вируса, в периферической крови не обнаруживается, поскольку он всегда окружен белком оболочки. Его можно выявить с помощью оптической иммунофлюоресценции в ядрах гепатоцитов. Обсуждается вопрос о

том, что случайное освобождение НВсАг индуцирует образование анти-тел (анти-НВс).

Анти-НВс. Анти-НВс выявляются в сыворотке больных острым гепатитом В в фазу реконвалесценции. Обнаружение анти-НВс свидетельствует о развитии иммунитета против реинфекции.

Пациенты, которые после перенесенного гепатита В становятся анти-НВс-положительными, являются также, как правило, и анти-НВс-положительными.

В отличие от естественно приобретенного иммунитета, при иммунитете, развивающемся после вакцинации, пациенты становятся анти-НВс-положительными и анти-НВс-отрицательными.

Анти-НВс. У всех больных, инфицированных ВГВ, образуются антитела против ядерного антигена. Анти-НВс сохраняются, по-видимому, в течение всей жизни. Эти антитела служат очень чувствительным маркером только что перенесенного или начинающегося воспаления. В некоторых случаях данный параметр служит единственным признаком субклинической формы гепатита В. У таких больных при серологическом исследовании обнаруживается, как правило, ВГВ-ДНК. Правда, менее чем у 10% только анти-НВс-положительных пациентов в действительности имеется активная репликация ВГВ. В большинстве таких случаев вирусный гепатит В закончился у пациентов, которые уже стали анти-НВс-отрицательными. Если этим лицам проводится вакцинация, то эффект очень быстро усиливается. Напротив, относительно низкая частота активной репликации ВГВ у анти-НВс-положительных больных означает, что повышенный уровень трансаминаз заставляет думать в первую очередь о других причинах (например, вирусный гепатита С, экзогенные факторы, медикаменты и т.д.).

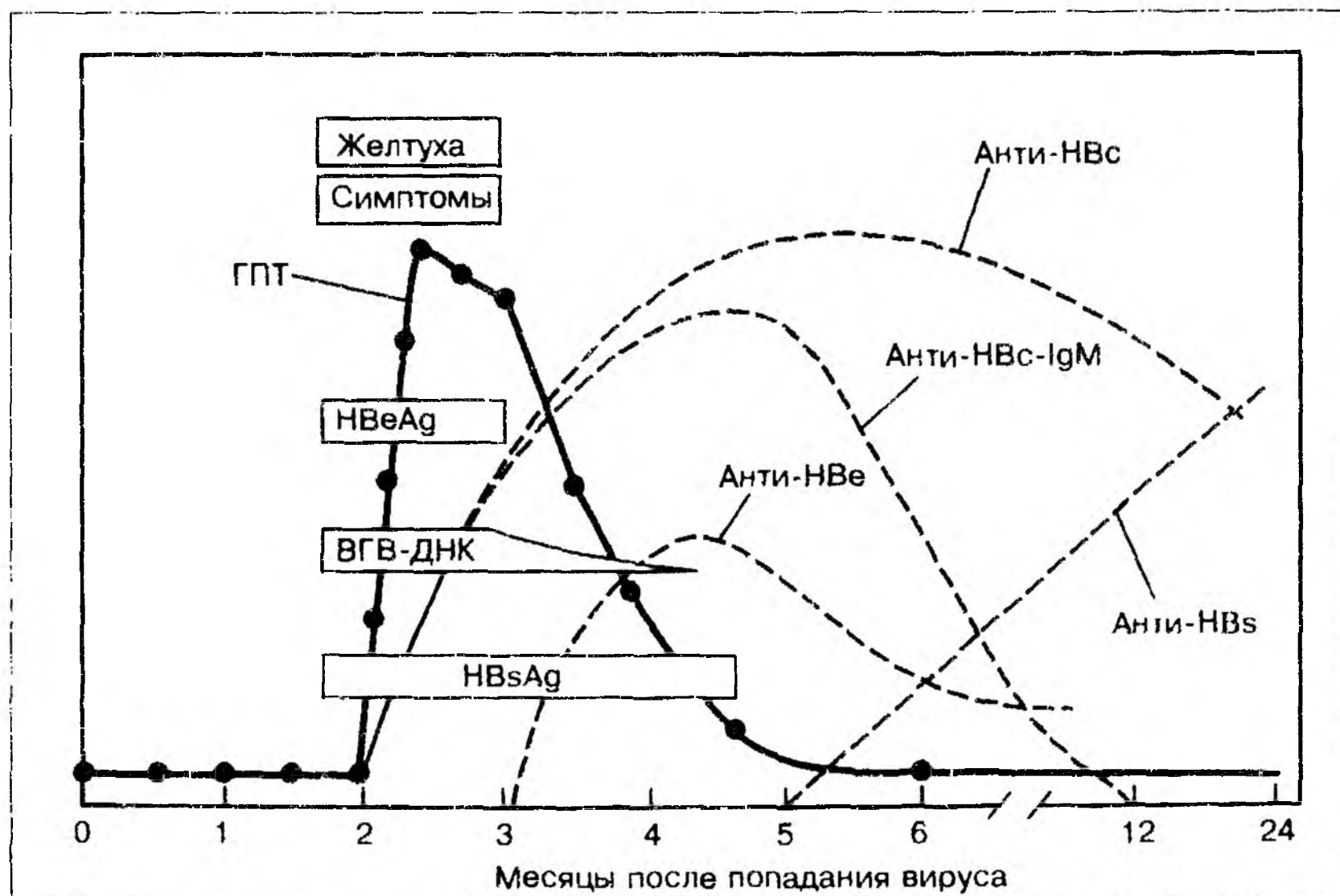


Рис 10 Типичное течение острого гепатита В

Анти-НВс-IgM выявляется в острую фазу вирусного гепатита В и сохраняется, как правило, 6 мес и более после перенесенной инфекции. Этот маркер обнаруживается также и у хронических носителей ВГВ (см. соответствующий раздел). При этом различия касаются показателей титра. Во время острой инфекции анти-НВс-IgM обнаруживается в высоком титре, при хронической инфекции, напротив, в низком.

Таким образом, «окно», которое образуется в течении заболевания после элиминации НВсAg и перед появлением анти-НВс (рис. 10), заполняется этим маркером.

Анти-НВе. Анти-НВе обычно обнаруживаются в сыворотке пациентов после острого гепатита В, а также в сыворотке хронических бессимптомных носителей ВГВ. Исследование НВеAg и анти-НВе целесообразно лишь при выявлении НВсAg-положительных проб сыворотки.

ДНК-полимераза. Определение этого фермента не относится к рутинным методам исследования в клинической гепатологии. Как при остром, так и при хроническом гепатите В обнаруживается четкая корреляция между данным ферментом и обнаружением НВеAg. ДНК-полимераза и НВеAg могут служить маркерами активной репликации вируса.

ВГВ-ДНК. Этот метод приобретает все возрастающее значение как маркер активной репликации вируса. ВГВ-ДНК должна определяться не только у НВеAg-положительных, но и у анти-НВеAg-положительных пациентов, особенно в тех случаях, когда имеется подозрение на хронический гепатит. Пределы чувствительности различных методов определения ВГВ-ДНК (гибридизация, полимеразная цепная реакция — ПЦР) (см. рис. 8).

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

ПЦР, впервые экспериментально опробованная менее 10 лет назад, получила быстрое распространение в гепатологии. При использовании этой техники амплифицируется короткий сегмент ДНК или РНК, причем каждый цикл амплификации продолжается около 5 мин. Обычно совершается 35—40 циклов. С каждым циклом экспоненциально возрастает число копий, так что из 1—5 мг исходного материала может образовываться более 100 млн копий последовательностей РНК и ДНК.

В случаях с ДНК с помощью простого нагревания двунигчатой ДНК получают отдельные нити в качестве исходного материала («шаблон»). Спецификация начального этапа синтеза ДНК осуществляется с помощью добавления «стартера» (primer — праймер) — однонигчатых фрагментов ДНК (олигонуклеотидов), полученных синтетическим путем.

Сам метод гениально прост, хотя и недостаточно надежен. Он состоит из трех этапов:

- 1) денатурирование двунигчатой ДНК с помощью нагревания;
- 2) прикрепление праймера к образовавшимся отдельным нитям («отжиг»);
- 3) удлинение праймера посредством ДНК-полимеразы.

После такого цикла из одной двунигчатой последовательности ДНК образуются две идентичные последовательности ДНК (амплификация).

Благодаря продолжению амплификации возникает, как уже говорилось, значительное количество молекул ДНК. Так, после 35 циклов амплификации из 1 молекулы ДНК могут быть образованы 1×10^{18} амплификатов. Это представляет собой уже большое количество молекул ДНК, которое может быть обнаружено другими методами, например, с помощью электрофореза. Данный способ позволяет получить в течение нескольких часов более 1 миллиона копий специфической последовательности ДНК. Тем самым указанный молекулярно-биологический метод ферментной геновой амплификации *in vitro* делает возможным обнаружение мельчайших количеств вируса (см. главу «Острый гепатит С»). Это обеспечивает распознавание генетических точечных мутаций с такой быстротой, которая еще несколько лет назад казалась невероятной.

Специфичность описанного высокочувствительного метода определяется главным образом последовательностями праймера. Важно знать, что метод ПЦР, несмотря на гениальную простоту и широкое использование, требует значительных знаний и большой тщательности. Увеличение (в миллиарды раз!) амплифицированных целевых последовательностей несет в себе высокую опасность заражения и тем самым получения ложноположительных результатов. Возможности заражения существуют и вне стен лаборатории, прежде всего при взятии пробы, а также при передаче этой пробы в лабораторию.

Во многих случаях ПЦР ставит перед врачом вопрос о том, какое биологическое значение имеют ее положительные результаты.

Антигены Pre-S1 и Pre-S2 (см. рис. 9). Антигены Pre-S1 и Pre-S2 HBsAg обнаруживаются в первую очередь в сыворотке больных с высоким уровнем активной репликации вируса. При неосложненном течении заболевания элиминация этого поверхностного маркера предшествует, по-видимому, падению титра HBsAg.

S-ген кодирует 3 различных белка оболочки в зависимости от того, в какой мере транскрибируются *pre-S1*-регион и *pre-S2*-регион.

Анти-*pre-S* могут обнаруживаться в сыворотке пациентов в фазу реконвалесценции острого гепатита В. Предполагают, что этот маркер имеет отношение к нейтрализации вируса.

HBxAg (см. рис. 7). Ген X представляет собой мельчайший кодирующий регион генома ВГВ. Регион X кодирует белок из 154 аминокислот; функции данного гена и продукта гена остаются еще недостаточно ясными.

Последние исследования указывают на то, что анти-HBx может рассматриваться как ранний маркер инфицирования ВГВ, который при самоограничивающейся инфекции является преходящим, а при персистирующей инфекции обнаруживается постоянно. Наиболее часто анти-HBx обнаруживается в сыворотке при вирусном циррозе печени, а также при печеночноклеточной карциноме.

В заключение еще раз отметим, что диагноз вирусного гепатита В удается поставить при использовании трех серологических тестов: HBsAg, анти-HBc и анти-HBс. Каждый из этих тестов может быть положительным или отрицательным, так что принципиально можно получить только

Серологические данные при гепатите В

HBsAg	Анти-НВс	Анти-НВs	Объяснение
+	+	-	активная инфекция ВГВ
-	+	+	фаза реконвалесценции после гепатита В
-	-	+	фаза поздней реконвалесценции/вакцинация
-	+	-	фаза поздней реконвалесценции/фаза "окна"
-	-	-	отсутствие острого заболевания или инфекции ВГВ в анамнезе

8 потенциальных комбинаций. Поскольку некоторые очень редкие комбинации свидетельствуют прежде всего о различных подтипах и почти не имеют практического значения, в клинической гепатологии достаточно учитывать 5 главных комбинаций сывороточных маркеров (табл. 10).

Другие 3 возможные комбинации HBsAg+/анти-НВс-/анти-НВs-; HBsAg+/анти-НВс+/анти-НВs+ и HBsAg+/анти-НВс-/анти-НВs+ не встречаются или встречаются очень редко.

Следует добавить, что при остром гепатите значение системы НВеAg/анти-НВе невелико, поскольку она не дает существенной дополнительной информации. Иная ситуация складывается при хроническом течении заболевания.

2.7. МУТАНТЫ ВГВ

Какое биологическое и клиническое значение имеют мутанты ВГВ?

Во-первых, заболевание, вызванное мутантами ВГВ, может протекать различно (а именно с быстрой хронизацией или фульминантно), во-вторых, мутации, коснувшиеся «а»-детерминанты (рис. 11), могут вести к неэффективности вакцинации.

Что касается различного клинического течения гепатопатии, то в начале 80-х годов впервые отмечено, что больные с хроническим заболеванием



Рис. 11. Мутированная «а»-детерминанта HBsAg (по J. I. Brown и соавт., 1980)

печени, у которых выявлялись положительные серологические маркеры HBsAg и анти-НВе, выделяли большое количество вирусов и имели гистологическую картину, быстро прогрессирующую в направлении цирроза. В конце 80-х годов было показано, что у этих пациентов выявляется вариант (мутант) ВГВ. Методами молекулярной биологии в этих мутированных вирусах в пре-ядерном регионе обнаруживался стоп-кодон,

вследствие чего оказывался заблокированным синтез HBeAg. У больных, инфицированных этим мутантом, определяется типичная серологическая картина: они оказываются HBsAg- и анти-HBe-положительными; у них обнаруживается ВГВ-ДНК и они остаются HBeAg-отрицательными.

У больных с этой точечной мутацией в пре-ядерном регионе генома ВГВ повышена смертность по сравнению с пациентами, инфицированными «диким» вирусом. Правда, эта ассоциация не является абсолютной. Более того, у некоторых больных с пре-ядерными стоп-кодонами мутантами гистологически выявляются незначительные изменения, но у других пациентов отмечаются очень тяжелые, иногда даже фульминантные формы. В отдельных наблюдениях эта мутация обнаруживалась, по меньшей мере, в течение 3 лет; при этом клинически она была связана сначала с мягким течением заболевания, которое позже вылилось в фульминантную печеночную недостаточность. Пока неясно, проявляется ли здесь, в конце концов, непосредственное цитопатогенное действие мутанта, или иммунные изменения преобладают у отдельных больных.

Последние работы показывают, что существование пре-ядерного стоп-кодона, само собой, очевидно в большинстве случаев и еще не вызывает заболевания. Ситуация становится иной тогда, когда в области ядра происходят мутации. Эти изменения ядерного гена с последующими изменениями антигенной структуры ведут к серьезным клиническим нарушениям — тяжелому острому гепатиту, иногда с фульминантным течением.

В заключение следует сказать, что в настоящее время описаны мутации всех 4 генов ВГВ. Клинические последствия мутаций гена полимеразы и X-гена еще неизвестны. Изолированная пре-ядерная мутация (потеря e) не имеет, по-видимому, в большинстве случаев существенного клинического значения. Помимо пациентов с различным клиническим течением и неэффективной вакцинацией, мутации обнаружены и у больных с другими заболеваниями, в первую очередь с гепатоцеллюлярной карциномой. Клонирование генома вируса из печени пациента, который обладал иммунной защитой в отношении вирусного гепатита В (HBsAg-отрицательный, анти-HBs-положительный, анти-HBc-положительный и анти-HBe-положительный), позволило выявить многочисленные мутации всех генов вируса (S-, C-, P-, X-гена).

Применительно к значению мутантов у лиц с неэффективной вакцинацией представляют интерес наблюдения итальянских авторов, которые показали, что у вакцинированного надлежащим образом ребенка HBsAg-положительной матери развился вирусный гепатит В. При молекулярно-биологическом исследовании у матери выявлена последовательность S-гена ВГВ «дикого» типа, а у ребенка обнаружена точечная мутация (замещение аргинином глицина) ДНК-региона, кодирующего «а»-детерминанту (см. рис. 11). Результатом оказалось существенное снижение антигенности данной специфической детерминанты HBsAg. Тем самым перестала существовать иммунная защита ребенка («мутант бегства»).

Следует заметить, что имеющиеся в настоящее время в продаже активные вакцины состоят из продукта S-гена последовательностей «дикого»

типа ВГВ. Это означает, что мутированные штаммы ВГВ в принципе могут вести к развитию инфекции у вакцинированных лиц.

Вопрос о том, может ли использование pre-S1-вакцины или pre-S1- плюс pre-S2-вакцины предупредить инфекцию, вызванную идентифицированными «мутантами бегства» S-гена, в настоящее время остается спорным.

Интересно, что в одном случае гепатоцеллюлярной карциномы преядерный стоп-кодон был обнаружен только в экстрахромосомной ВГВ-ДНК, но не в последовательностях вируса, которые уже были интегрированы в гепатоцеллюлярную карциному. Это позволило высказать предположение, что подобные мутации генома вируса могут рассматриваться как сравнительно поздний эпизод в естественном течении инфекции ВГВ.

2.8. ПОДТИПЫ

HBsAg имеет комплексную антигенную структуру. Можно выделить различные подтипы, хотя корреляции между видом подтипа и тяжестью заболевания, его течением или хронизацией острого гепатита В выявить не удастся. Указанные иммунологические варианты детерминированы изменением в S-гене. Все известные изоляты ВГВ имеют специфичную для группы антигенную «а»-детерминанту, которая состоит из двух гидрофильных регионов («петель») и расположена в определенном регионе HBsAg. В этом регионе происходят мутации, обусловленные точечными мутациями ДНК-региона ВГВ, кодирующего «а»-детерминанту (см. рис. 11).

Различия, связанные с подтипами, несут ответственность за одновременное появление в одной и той же пробе сыворотки HBsAg и анти-HBs. Предполагают, что эта небольшая группа лиц имеет неполный иммунитет против ВГВ.

Определение подтипов или серотипов (adw, ayw, adr, ayr) большой клинической значимости не представляет. Однако поскольку каждый подтип имеет специфическое географическое распределение, определение подтипов может оказаться важным в эпидемиологическом плане.

Подтип **ay** доминирует в Африке, на Среднем Востоке и в области Средиземноморья; подтип **ad** — в Северной Америке, Северной Европе, Азии и на тихоокеанских островах.

Напротив, выделение различных подгрупп HBcAg (e1, e2, e3 и т.д.) до сих пор клинического значения не имеет. Кроме того, еще не установлено, идет ли в этих случаях речь действительно о различных формах e-антигена или же (что более вероятно) только о различных агрегационных состояниях одного и того же мономера.

2.9. ПРОГРАММА ПОИСКА ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

(см. табл. 9)

В инкубационном периоде (доклиническая стадия): определение HBsAg в сыворотке.

В клинической стадии (больной с характерными симптомами, повышением уровня трансаминаз и т.д.): определение HBsAg (анти-HBc-IgM).

Обратите внимание: для проведения этой программы поиска необходимо примерно 2–3 мл сыворотки или 5 мл цельной крови без каких-либо добавок. Анамнестические и клинические данные значительно облегчают интерпретацию результатов.

Примечание: у больного с клиническими признаками острого гепатита В диагноз обычно можно поставить уже на основании обнаружения HBsAg в сыворотке. При отрицательных результатах исследования HBsAg аналогичное значение имеет высокий титр анти-HBc-IgM в сыворотке.

Правда, обнаружение анти-HBc-IgM не является абсолютно надежным маркером острого вирусного гепатита В, поскольку в некоторых случаях эти антитела могут обнаруживаться лишь в течение 1–2 нед. Однако отсутствие анти-HBc-IgM в сыворотке HBsAg-положительных больных с клиническими и лабораторными признаками острого вирусного гепатита заставляет подозревать второе заболевание, которое наложилось на хроническую инфекцию ВГВ. Подобная ситуация наблюдается, например, в случаях острого гепатита D (гепатита дельта) у носителя ВГВ или при двойной инфекции (в частности, при хроническом гепатите В и остром гепатите С). При повторной активизации хронического гепатита В (ситуация, которая клинически вполне может напоминать острый гепатит В) в сыворотке вновь начинают обнаруживаться маркеры репликации (ВГВ-ДНК, анти-HBc-IgM, HBeAg).

Клинико-биохимические данные: ГПТ, гамма-ГТ, билирубин, электрофорез белков, щелочная фосфатаза, возможно, сывороточное железо.

2.10. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз острого гепатита В основывается на анамнестических указаниях, лабораторных данных, свидетельствующих о некрозе печеночных клеток, и дополнительно на характерных результатах исследования серологических маркеров вирусного гепатита В.

При дифференциальной диагностике практически важно исключить в первую очередь обострение хронического гепатита В и обтурационную желтуху у HBsAg-положительных носителей.

Плотная увеличенная печень, а иногда пальпируемая селезенка и кожные «печеночные знаки» указывают не на неосложненный острый гепатит В, а скорее на обострение хронического гепатита. Если это подозрение согласуется с данными лабораторных исследований (повышенный уровень иммуноглобулинов, значительное повышение СОЭ), то нужно, возможно, более быстрое гистологическое подтверждение диагноза с помощью лапароскопии и прицельной биопсии.

Выяснение природы обтурационной желтухи у HBsAg-положительного носителя может привести к значительным дифференциально-диагностическим трудностям. Это имеет важное практическое значение для последующих терапевтических мероприятий. Соответствующие анамнестические данные, отчетливое повышение ферментов холестаза и лишь умеренное повышение активности трансаминаз у больного с подозрением на гепатит В

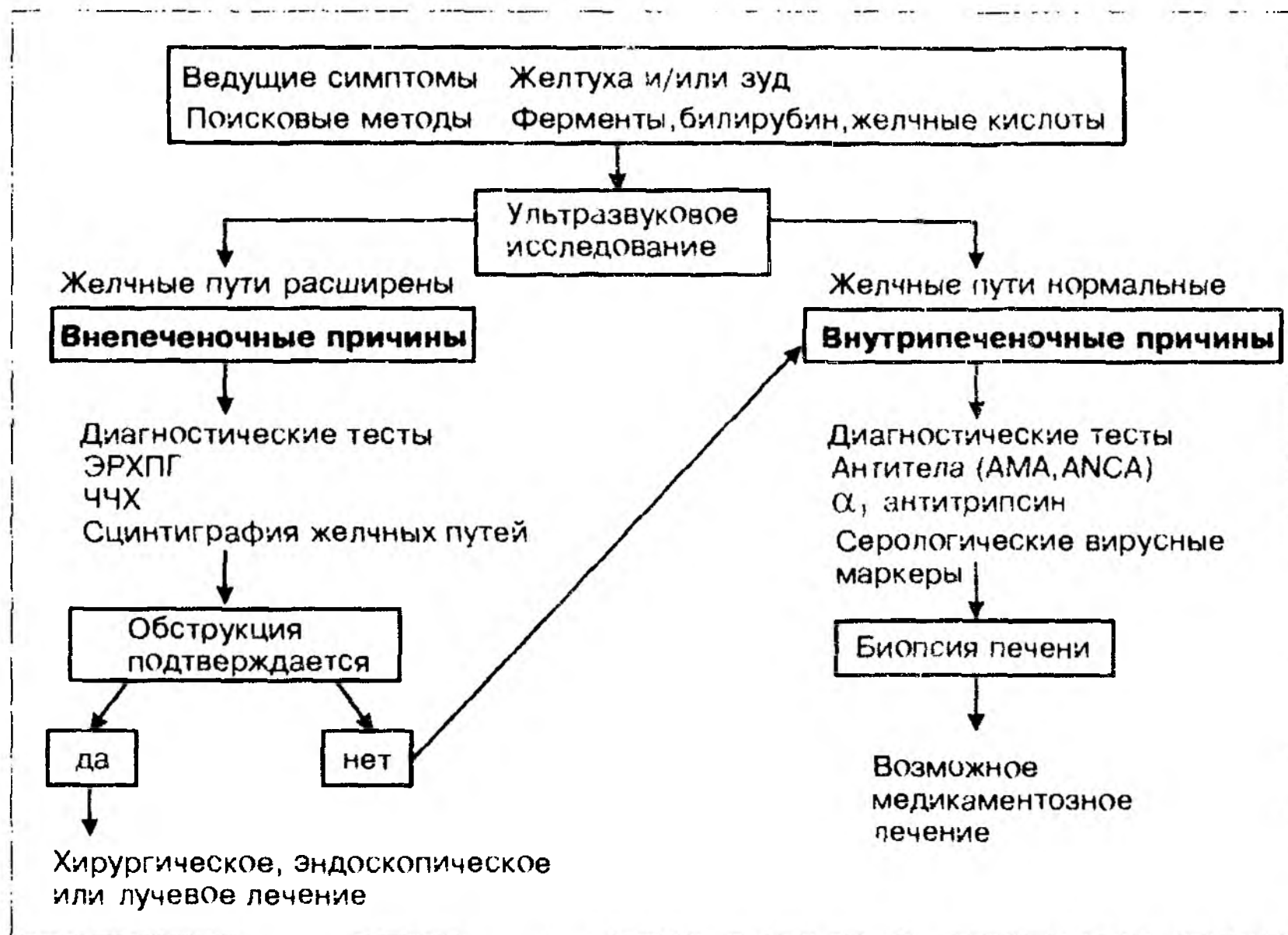


Рис 12 Упрощенный алгоритм выяснения причины холестаза

заставляют думать о возможности холестатической формы острого гепатита В. При положительных результатах исследования HBsAg, выраженном холестазае и отсутствии в анамнезе желчнокаменной болезни необходимо сначала использовать неинвазивные методы диагностики для исключения механического препятствия. Алгоритм действий при выяснении причины холестаза представлен на рис. 12 — показано центральное место ультразвукового исследования в выявлении нормальных или расширенных желчных протоков. Эта упрощенная схема, однако, не учитывает, что у значительного числа больных без расширенных желчных протоков при ультразвуковом исследовании могут быть конкременты, выявляемые лишь при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Вопрос о том, в какой мере пациенты с диагнозом, установленным описанными выше диагностическими методами, нуждаются в дренирующих пособиях или хирургических вмешательствах, решается индивидуально. Сдержанная позиция по отношению к хирургическому лечению больных активным гепатитом объясняется высокой послеоперационной летальностью. Этот момент подчеркивает важность дифференциально-диагностического уточнения природы желтухи.

Необходимо напомнить о том, что и при высоком содержании билирубина в сыворотке (примерно до 10 мг/дл) сцинтиграфия желчных протоков надежна и информативна. Только тогда, когда с помощью этого метода не удастся исключить обструкцию внепеченочных протоков как причину нарастающей желтухи, следует прибегать к инвазивным методам — ЭРХПГ и чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХ). Если эти методы

выявляют механическое препятствие, то необходимо по возможности быстрое хирургическое вмешательство.

Если с помощью названных методов не удастся разграничить холестатическую форму гепатита В и внепеченочную обструкцию у HBsAg-положительного носителя, то перед принятием решения о лапаротомии нужно провести лапароскопию с биопсией (как более безопасный метод), причем даже тогда, когда не удастся обойтись без последующей лапаротомии.

2.11 ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

По сравнению с гепатитом А острый гепатит В имеет в большинстве случаев более тяжелое клиническое течение. Правда, течение может быть различным и его трудно предсказать в начале заболевания.

САМООГРАНИЧИВАЮЩИЙСЯ ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В

У взрослых самоограничивающийся острый гепатит В является наиболее частой формой инфекции ВГВ (см. рис. 10). Особенно тяжелые клинические варианты наблюдаются у суперинфицированных больных (имеющих вирус гепатита D — ВГD). Параллельно со стиханием клинических симптомов и со снижением уровня билирубина (если он был повышен) постепенно снижается титр HBsAg, а также концентрация ВГВ-ДНК, которая в конце концов начинает обнаруживаться лишь с помощью очень чувствительной реакции ПЦР. Примерно через 6–12 мес вырабатываются защитные антитела (анти-HBs), которые служат признаком перенесенного заболевания с развитием иммунной защиты. В течение многих лет и десятилетий (пожизненно?) пациент остается анти-HBs-положительным и анти-HBc-положительным. Активность трансаминаз снижается до нормы и остается нормальной.

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В С ПЕРЕХОДОМ В ХРОНИЧЕСКУЮ СТАДИЮ

Более чем у 90% всех больных острым гепатитом В в течение 4 мес функция печени нормализуется. Лишь у 6% пациентов этого не происходит.

Недавно проведенные исследования в Греции, а также серологические исследования, выполненные примерно у 50 000 солдат после крупной эпидемии гепатита В в 1942 г., свидетельствуют о том, что носителями становятся лишь 0,26% лиц с клиническими симптомами заболевания (значительно меньше, чем предполагалось прежде). Если у взрослого человека развивается первичное заболевание гепатитом В, а не реактивация прежде не распознанной хронической инфекции ВГВ, то можно утверждать, что лишь у очень небольшой части взрослых больных острым гепатитом В существует опасность хронизации.

Предварительные результаты проспективных исследований, проведенных в России у 120 детей до 15 лет, показали отсутствие перехода в хроническую форму (эти данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях) (более подробно см. в главе «Хронический вирусный гепатит В»).

БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ

У части больных не удается выявить в крови HBsAg. Острый бессимптомный гепатит В диагностируется по сероконверсии с появлением анти-HBs и анти-HBc примерно через 3 мес после начала гепатита.

Повышение уровня трансаминаз у таких больных оказывается, как правило, очень незначительным.

ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ HBsAg-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ В

У некоторых больных с острой инфекцией ВГВ наблюдается элиминация HBsAg и HBeAg, подтверждаемая обычными серологическими тестами. У пациентов образуются анти-HBs и анти-HBe, но уровень трансаминаз у них нормализуется не полностью.

С помощью ВГВ-ДНК-ПЦР — метода, который позволяет повысить чувствительность в обнаружении ВГВ в 10 млн раз (!), у многих больных удается обнаружить ВГВ-ДНК, что подтверждает персистенцию ВГВ (табл. 11).

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В С РАЗВИТИЕМ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ФОРМЫ

Примерно в 1% всех случаев желтушных форм гепатита В отмечается фульминантное течение. У больных с выраженной желтухой часто наблюдаются тяжелые клинические проявления вплоть до комы (подробнее см. в главе «Фульминантный гепатит»).

Фульминантное течение чаще наблюдается у больных, инфицированных мутантным вирусом ВГВ. Кроме того, существенную этиологическую роль играет суперинфекция ВГД.

2.12. ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропное лечение острого гепатита В разработано в настоящее время так же недостаточно, как и лечение гепатита А или С.

Так же, как и при гепатите А или остром гепатите В, можно выделить 4 группы рекомендаций по лечению острого воспаления печени: постельный режим, диета, исключение алкоголя, назначение лекарственных препаратов.

В настоящее время нет указаний, что определенная диета может сокращать продолжительность острого вирусного гепатита или уменьшать его

Таблица 11

Частота обнаружения ВГВ-ДНК (с помощью ПЦР) в сыворотке и печени HBsAg-положительных и анти-HBs-положительных больных хроническим гепатитом с персистенцией высокого уровня трансаминаз (ГПТ > 300 ЕД/л) (Y.-Z. Zhang и соавт.: Hepatology, 1993)

	ВГВ-ДНК в сыворотке	ВГВ-ДНК в печени
HBsAg-полож. (n = 278)	74%	85%
HbsAg-отриц. анти-HBs-полож. (n = 84)	30%	32%

тяжесть. Однако жирная пища часто вызывает у больного с желтушной формой острого гепатита тошноту, а иногда и рвоту, в связи с чем ее следует избегать.

Мы разрешаем больному ту пищу, которую он предпочитает, хотя это не так-то легко осуществить в условиях клиники.

Лишь тогда, когда у больного наблюдается частая рвота и он не может принимать ни жидкость, ни пищу, мы назначаем внутривенные вливания растворов глюкозы и электролитов.

Больным с клиническими проявлениями гепатита, мы советуем соблюдать постельный режим. При этом, однако, пациент может посещать туалет и ванную комнату. Напомним, что уже почти 30 лет назад было сделано заключение, согласно которому постельный режим существенно не изменяет течение гепатита. Умеренные физические нагрузки в острую фазу вирусного гепатита людям в остальном здоровым и, как правило, молодым не принесут значительного вреда.

Можно заключить, что при остром гепатите В нет необходимости в строгом постельном режиме, т.е. не обязательно оставлять больных в постели до нормализации активности ферментов печени и концентрации билирубина или до появления отрицательного HBsAg.

Напротив, в отношении алкоголя мы не допускаем каких-либо компромиссов и в острую фазу вирусного гепатита полностью запрещаем его употребление. Целесообразно ли полное воздержание от алкоголя в фазу реконвалесценции после острого гепатита? Прежде мы рекомендовали всем больным, перенесшим острый вирусный гепатит, длительное воздержание от алкоголя. Сейчас получены результаты первого исследования, проведенного у больных острым вирусным гепатитом. Они показывают, что по сравнению с контрольной группой больных, полностью воздерживающихся от алкоголя, прием умеренного количества алкоголя (26 г/сут) в течение 3 мес не повышает частоту хронизации (26 г алкоголя содержится в бокале вина). Однако каждый врач должен сам решить, сообщать ли пациенту эти сведения, поскольку подобные выводы могут быть превратно истолкованы.

В отношении приема медикаментов в острую фазу вирусного гепатита В мы также занимаем ограничительную позицию. Мы назначаем только самые необходимые лекарственные препараты. Многие лекарства метаболизируются в печени, поэтому есть все основания ожидать, что при ее остром воспалении метаболизм может изменяться неконтролируемым образом. Все же иногда мы вынуждены назначать препараты, уменьшающие тошноту и рвоту. Здесь следует заметить, что при нарушенной функции печени они часто бывают бесполезными. Напротив, когда на фоне восстановления репаративных процессов тяжесть заболевания уменьшается, выраженность указанных симптомов ослабевает. Таким пациентам мы назначаем парентеральные вливания раствора глюкозы, что позволяет поддерживать на необходимом уровне поступление энергии и жидкости.

Мы полностью отказываемся от назначения седативных и снотворных препаратов. Для лечения упорных болей в верхних отделах живота и суставных болей, наблюдаемых в ряде случаев, мы используем спазмолитики и аспирин. Безопасность приема во время острого гепатита контрацептивных

средств и эстрогенных препаратов нуждается в подтверждении. Кроме того, вряд ли целесообразно назначать такие препараты при заболевании, которое может передаваться половым путем.

Витамины часто применяют при остром вирусном гепатите, хотя не доказана их способность благоприятно влиять на течение заболевания. При применении глюкокортикоидов у больных острым вирусным гепатитом получены различные результаты. Сейчас известно, что при назначении в острую фазу они провоцируют хронизацию заболевания и стимулируют репликацию вируса, а быстрому субъективному улучшению и «отбеливающему» эффекту (применительно к повышенной концентрации билирубина) противостоит опасность частых рецидивов и высокой частоты хронизации. В настоящее время глюкокортикоиды при остром вирусном гепатите считаются противопоказанными.

Вопрос о применении ИФН- α при остром гепатите В изучался в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. 100 больных острым гепатитом В (средний возраст 32,6 года) без признаков печеночной недостаточности получали в течение 3 нед ИФН- α (в дозе 3 млн или 10 млн ЕД 3 раза в неделю) или плацебо.

При контрольных исследованиях через 1, 3, 9 и 21 нед терапии оказалось, что лечение хорошо переносили все больные, причем типичные связанные с интерфероном побочные эффекты были больше всего выражены у больных, которые получали интерферон по 10 млн ЕД 3 раза в неделю.

Результаты этого первого большого контролируемого исследования при остром гепатите В показали идентичное снижение уровня билирубина во всех группах больных. У всех 55 больных острым гепатитом В, у которых сначала обнаруживался HBeAg, через 3 нед лечения этот маркер не выявлялся. Поскольку пациенты всех 3 групп (получавших плацебо, 3 млн и 10 млн ЕД интерферона) полностью выздоровели и ни в одном случае не было перехода заболевания в хроническую форму, можно сделать вывод, что терапия интерфероном при остром гепатите В не показана.

2.13. ПРОФИЛАКТИКА

ОБЩИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Как известно, гепатит В передается оральным и парентеральным путем. HBsAg обнаруживается почти во всех секретах организма, но главным источником инфекции, бесспорно, остается кровь HBsAg-положительного больного. Риску заражения подвержены в первую очередь врачи и другой медицинский персонал. Частота гепатита в данной профессиональной группе значительно превышает средние показатели для всего населения.

Внутри больничных учреждений имеются подразделения с более высоким риском заражения. Наряду с лабораториями к ним относятся прежде всего отделения, где проводятся операции, и особенно диализные отделения. Напротив, эндемическая обстановка в отношении гепатита в инфекционных больницах сравнительно спокойная, возможно, в связи с тем, что работающий там персонал всегда осведомлен об опасности данной инфекции и строго соблюдает гигиенические требования.

В ряду профилактических мероприятий по вирусному гепатиту В в больничных учреждениях первое место занимает постоянная разъяснительная работа с медицинским персоналом, касающаяся путей передачи инфекции и соответствующих гигиенических мер. Само собой разумеется, что в больничных учреждениях следует, по возможности, применять одноразовые инструменты. Кровь необходимо брать только в перчатках. Заразный материал, включая мусор, должен иметь соответствующую маркировку. Канюли не следует выбрасывать в пластиковых мешочках, их собирают в стеклянные контейнеры. Наконец, в местах с высоким риском заражения вирусом гепатита нельзя курить и принимать пищу!

В отделениях гемодиализа уже одно только строгое соблюдение гигиенических мер способно существенно снизить частоту гепатита даже без дополнительной активной или пассивной вакцинации.

Опасность заражения гастроэнтерологов в эндоскопических отделениях, по-видимому, невысока даже при проведении большого числа эндоскопий. Только у 10% сотрудников этих отделений обнаруживаются серологические маркеры перенесенного гепатита В и лишь у очень небольшой части этих лиц уровень трансаминаз повышен.

Перспективные данные по возможности передачи ВГВ во время эндоскопических исследований показывают, что стандартизованные методы стерилизации предотвращают распространение ВГВ. Риск передачи ВГВ при проведении эндоскопии изучался в проспективном исследовании. 246 больных были обследованы в общей сложности 483 раза 9 инфицированными врачами и медсестрами, имевшими признаки острого или хронического гепатита В. При этом передачи ВГ не произошло.

Таким образом, риск передачи гепатита указанным способом составляет менее 1%. По-видимому, и на рабочих местах с высоким риском инфицирования (хирургические отделения или отделения гемодиализа) возможность передачи ВГВ НВеАg-положительными врачами и медсестрами сравнительно небольшая. Вряд ли оправданно не допускать врачей и медсестер, имеющих маркеры хронического гепатита В, к первичному обследованию и лечению больных.

Практическим врачам постоянно приходится думать о том, могут ли презервативы предохранить от заражения вирусным гепатитом В при половых контактах. Презервативы из синтетических материалов препятствуют передаче всех вирусов в отличие от естественных презервативов, которые в плане предупреждения передачи ВГВ половым путем могут оказаться недостаточно надежными.

Насколько эффективными с точки зрения снижения частоты гепатита В могут быть относительно простые мероприятия, видно из исследований, проведенных в Китае. До сих пор существовало мнение, что в этой стране с высокой частотой инфекции ВГВ доминирует перинатальный путь передачи (от матери ребенку). Однако недавно проведенное исследование показало, что после введения в клиническую практику одноразовых шприцев и одноразовых игл частота гепатита среди населения (при не изменившейся частоте перинатальной передачи инфекции) снизилась с 20,9(!) до 3,3%. Это означает, что в таких высокоэндемичных странах, как Китай, горизонтальная передача ВГВ имеет большее значение, чем перинатальная!

ПАССИВНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ И СИМУЛЬТАННАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

Профилактика до контакта с инфекцией. Исследования у умственно отсталых детей, показали, что острый гепатит В (с возможной передачей инфекции путем втирания) удается в равной мере эффективно предотвратить с помощью профилактического применения обычного сывороточного иммуноглобулина (см. табл. 7) и с помощью применения (правда, очень дорогостоящей) гипериммунной анти-В-сыворотки (табл. 12). При последующем наблюдении через 18–24 мес частота гепатита среди вакцинированных оказалась в 2–3 раза ниже, чем среди невакцинированных. Особое значение имеет то, что ни один из привитых не стал носителем HBsAg.

Обычная профилактика с помощью гамма-глобулина (по крайней мере, в отношении той формы гепатита В, которая передается непарентеральным путем) превосходит таковую с применением гипериммунной анти-В-сыворотки, причем не только из соображений стоимости: у тех детей, которые получили профилактическую пассивную вакцинацию сывороточным иммуноглобулином, защитные антитела (анти-HBs) вырабатывались достоверно чаще, чем у детей, получивших вакцинацию с применением гипериммунной сыворотки. Таким образом, можно предположить, что обычный гамма-глобулин проявляет защитные свойства в отношении очень небольших количеств вируса. Применение обычного гамма-глобулина, по видимому, эффективно снижает распространенность гепатита В (формы с непарентеральным путем передачи) в эндемичной местности. В настоящее время известны 4 контролируемых исследования по эффективности профилактики (до контакта с инфекцией) гипериммунной анти-В-сывороткой в сравнении с обычным гамма-глобулином.

Результаты показывают преимущество гипериммунной анти-В-сыворотки для профилактики, но свидетельствуют и о необходимости повторных вакцинаций, обеспечивающих надежную и длительную устойчивость к заболеванию. В настоящее время в ситуациях, связанных с высоким риском заражения вирусом гепатита В (например, вновь поступившие анти-HBs-

Таблица 12

Гипериммунные анти-В-сыворотки, применяемые в Германии внутримышечно для профилактики гепатита В (по Rote Liste, 1993, Editio Cantor, Aulendorf)

		Цена
Аунатив (Aunativ) (фирма «Каби»)	1 ампула (5 мл)	DM 1073,15
Гамма-протект гепатита (Gammaprotect Hepatitis) (фирма «Биотест»)	1 ампула (5 мл)	DM 1134,82
Гепатглобин (Hepaglobin) (фирма «Тропон»)	1 ампула (5 мл)	DM 1038,71
Иммуноглобулин против гепатита В (Hepatitis-B- Immunoglobulin) (фирма «Беринг»)	1 ампула (5 мл)	DM 1138,60

и анти-НВs-отрицательные больные в отделениях гемодиализа), можно рекомендовать активно-пассивную симультанную иммунизацию. Персоналу отделений гемодиализа следует рекомендовать обязательную активную защитную вакцинацию.

Профилактика до контакта с инфекцией, проводимая с целью предупреждения посттрансфузионного гепатита, потеряла свое значение, поскольку почти 90% всех случаев посттрансфузионного гепатита этиологически не связаны с ВГВ.

В общем, можно сказать, что с учетом возможности активной вакцинации изолированная пассивная иммунизация в значительной мере утратила свое значение. В настоящее время на смену ей пришла пассивно-активная симультанная вакцинация.

Профилактика после контакта с инфекцией. Профилактика гепатита В после контакта с инфекцией имеет большое практическое значение. Это относится как к передаче ВГВ при половых контактах, так и к часто встречающемуся в условиях клиники самозаражению при случайном проглатывании зараженного материала или при ранении с попаданием крови, содержащей НВsAg («гепатит после укола иглой»).

«ГЕПАТИТ ПОЛОВЫХ ПАРТНЕРОВ»

Половые партнеры НВsAg-положительных (особенно НВsAg- и НВеAg-положительных) лиц подвержены значительному риску заражения, поскольку возможна передача ВГВ половым путем. Более чем у 75% таких лиц можно (по крайней мере, серологически) обнаружить признаки инфицирования ВГВ. Напротив, носители НВsAg представляют для остальных членов семьи существенно меньшую опасность. Если в семье выявляется острый гепатит В, а контактировавший с больным партнер оказывается анти-НВс-отрицательным, то ему показано, возможно, более раннее внутримышечное введение 5 мл гипериммунного сывороточного анти-В-глобулина. Вопрос о том, может ли это теоретически очень хорошо обоснованное требование найти реальное воплощение в клинической практике, вызывает сомнения. Большинство пациентов, у которых диагностируется острый гепатит В (часто только после появления желтухи), можно считать потенциальным источником инфекции, существующим задолго до установления диагноза. Если в это время они вступили в половые контакты, то к применению очень дорогой иммунной сыворотки следует подходить весьма критически, поскольку инкубационный период при гепатите В может быть очень коротким.

Иначе выглядит ситуация, когда половой партнер неинфицированного лица выписывается из стационара после стихания клинических явлений острого гепатита В с сохраняющимся положительным НВsAg в сыворотке. Для предупреждения передачи ВГВ половым путем целесообразно быстро вакцинировать полового партнера (лучше всего симультанно, т.е. пассивно-активно). С помощью активно-пассивной иммунизации еще не инфицированного полового партнера можно резко снизить частоту

инфекции, которая у невакцинированных колеблется в пределах от 20 до 25%. При выявлении хронических носителей HBsAg, если они одновременно оказываются HBeAg-положительными, рекомендуется вакцинировать всех «неиммунных» членов семьи или совместно проживающих лиц, поскольку средняя частота данной инфекции в указанной группе составляет около 30%.

«ГЕПАТИТ ПОСЛЕ УКОЛА ИГЛОЙ»

В клинических условиях профилактика вирусного гепатита В с помощью иммунного сывороточного глобулина после попадания в организм материала, содержащего вирус, имеет шансы на успех только тогда, когда гипериммунная сыворотка введена быстро.

Показания к вакцинации определяются тем, что кровь, содержащая HBsAg, была проглочена или могла попасть в кровеносное русло после укола иглой, пореза скальпелем, либо попала на слизистые оболочки (например, глаз) в результате неосторожного обращения с пробами крови.

Простое соприкосновение интактной кожи с HBsAg-содержащей кровью, конечно, не является показанием для введения гипериммунной сыворотки. При парентеральном попадании HBsAg-положительного материала инкубационный период (по крайней мере, в отдельных случаях) может быть очень коротким, поэтому рекомендуется вводить гипериммунную сыворотку, по возможности, в течение первых 6 ч после контакта. По истечении этого срока эффективность вакцинации быстро снижается. В настоящее время для профилактики «гепатита после укола иглой» пассивную защитную вакцинацию комбинируют с активной, поскольку симультанная вакцинация предотвращает поздние гепатиты, которые неоднократно наблюдались после инъекции гипериммунной анти-В-сыворотки.

Современные рекомендации по активно-пассивной иммунизации после случайного самозаражения HBsAg-содержащей кровью систематизированы в табл. 13.

Кровь, содержащую HBsAg, всегда рассматривают как потенциально инфицированную, вне зависимости от наличия или отсутствия HBeAg и анти-HBe.

Исходя из теоретических соображений, перед назначением гипериммунной анти-В-сыворотки целесообразно определить HBsAg- и анти-HBs-статус возможно инфицированного лица, лучше всего с помощью быстрого теста. В любом случае эти мероприятия не должны задерживать проведение вакцинации с применением гипериммунной анти-В-сыворотки. Теоретически при назначении гипериммунной анти-В-сыворотки уже HBsAg-положительному лицу имеется определенный риск. Однако эксперименты на животных с использованием больших доз гипериммунной анти-В-сыворотки показали, что образование комплексов антиген-антитело не приводит к осложнениям, теоретически возможным. В неотложных случаях после установления контакта вакцинацию можно провести и без определения HBsAg- и анти-HBs-статуса вакцинируемого

Таблица 13

Профилактика вирусного гепатита В с помощью гипериммунной анти-В-сыворотки (в рамках симультанной вакцинации) в соответствии с результатами определения антигенов и антител ВГВ

В сыворотке контактировавшего лица обнаруживаются			В подозрительном материале (крови) обнаруживаются			Примечания
HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	
+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	Подозрение на острый гепатит у контактировавшего лица. Профилактика не показана. Контактировавшее лицо подлежит обследованию!
-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	Контактировавшее лицо уже имеет иммунную защиту. Профилактика не показана.
-	-	+*	+	+/-	+/-	Наличие иммунной защиты спорно. Вакцинация может быть оправданной.
-	-	-	+	-	+/-	Материал инфицирован. Контактировавшее лицо не имеет иммунной защиты. Вакцинация возможна и показана.
-	-	-	-	+	+/-	Материал, по-видимому, не инфицирован. Вакцинация не нужна.
-	-	-	-	-	+	Материал может быть инфицирован. Контактировавшее лицо не имеет иммунной защиты. Вакцинация показана.

* Анти-HBc (IgM + IgG)

Результаты теста: + положительные

- отрицательные

+/- положительные или отрицательные

Вакцинация с применением существенно более дешевого обычного гамма-глобулина не показана. В таких случаях, несмотря на пассивную иммунную профилактику с помощью обычного гамма-глобулина, частота гепатита у вакцинированных составляла 22%, тогда как при пассивной профилактике с использованием гипериммунной сыворотки гепатит не возникал.

Это же исследование свидетельствует, что HBsAg- и анти-HBc-положительная кровь лишь в очень редких случаях ведет к развитию гепатита. Однако, как показывают эксперименты на животных, корреляция между обнаружением положительного анти-HBc и отсутствием инфицированности

не абсолютная. В связи с этим даже при выявлении положительного анти-НВе в HBsAg-положительном материале, подозрительном на инфицированность, мы рекомендуем вакцинацию в течение первых 6 ч после установления контакта.

В аспекте иммунопрофилактики гепатита у новорожденных большое значение имеют быстрые результаты поиска гепатита у матери — определение HBsAg и HBeAg/анти-НВе в сыворотке.

Если кровь беременной (во II или III триместре беременности) оказывается HBsAg- и/или HBeAg-положительной, то существует опасность передачи ВГВ ребенку. В регионах с высоким уровнем инфицированности ВГВ (Азия, Африка) 40–50% носителей HBsAg передают таким способом вирус новорожденному. Напротив, материнское молоко, несмотря на то, что в нем обнаруживаются частицы Дейна, не представляет собой какой-либо опасности в смысле передачи ВГВ. Дополнительное определение HBeAg или анти-НВе позволяет приблизительно оценить риск развития гепатита у ребенка. Так, при обнаружении положительного HBsAg и положительного HBeAg у матери более 90% детей окажутся инфицированными. Напротив, при выявлении положительного HBsAg и положительных анти-НВе в сыворотке матери частота инфицированности детей падает ниже 10%. Однако и анти-НВе-положительные матери могут инфицировать своего ребенка.

Таким образом, сейчас можно исходить из того, что риск перинатальной передачи ВГВ от анти-НВе-положительных матерей новорожденным (по крайней мере, среди населения западноевропейских стран) сравнительно невысок (около 10%). Некоторые педиатры придерживаются мнения, что пассивная иммунизация в указанной селективной группе новорожденных не столь уж необходима.

Все же целесообразно симультанно вакцинировать сразу же после рождения всех детей от HBsAg-положительных матерей вне зависимости от результатов исследования HBeAg и анти-НВе в сыворотке материнской крови. Поскольку 60–80% инфицированных детей становятся хроническими вирусносителями, они представляют собой важный резервуар вируса. Кроме того, у них имеется отдаленный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Изолированная пассивная защитная вакцинация новорожденных от HBsAg-положительных матерей сейчас уже не проводится, так как было показано, что этот способ не предотвращает поздних гепатитов.

В настоящее время средством выбора вакцинации указанного контингента является активно-пассивная симультанная вакцинация. Пассивная иммунизация гипериммунным глобулином должна проводиться уже в родильном зале. Показано, что пассивно вводимые антитела не снижают эффективности активной вакцинации. В то же время применение гипериммунного глобулина обеспечивает иммунную защиту в течение периода, необходимого для образования специфических антител после активной иммунизации.

При вакцинации новорожденного активной вакциной дозы определяются соответственно рекомендациям изготовителя. После введения последней дозы вакцины основная иммунизация в грудном возрасте считается

законченной. Если в дальнейшем сохраняется риск инфицирования ВГВ, то могут понадобиться повторные вакцинации.

Успех такой вакцинации просто ошеломляет. Если вирусоносительство возникает у 73% невакцинированных, то у вакцинированных детей грудного возраста он развивается лишь в 2,9% случаев! Через 12 мес после первой вакцинации 96–100% детей, у которых активная иммунизация проводилась надлежащим образом, оказались анти-НВs-положительными!

Практическое проведение вакцинации. Гипериммунную анти-В-сыворотку в высоком титре вводят внутримышечно, по возможности, сразу после контакта (см. табл. 11). Симультанно выполняют первую инъекцию первой дозы активной вакцины не в ягодичную мышцу (плохое всасывание с недостаточным образованием антител), а в мышцы плеча.

Побочные эффекты вакцинации гипериммунной анти-В-сывороткой наблюдались очень редко. В общем они соответствуют побочным эффектам при применении обычного гамма-глобулина. Применение гипериммунной анти-В-сыворотки у больных, перенесших вирусный гепатит В, противопоказано.

Пассивная и активная иммунопрофилактика гепатита В (симультанная вакцинация). Заключение

Пассивная иммунизация против гепатита В до контакта и после него возможна с помощью инъекции антител против НВsAg (анти-НВs) в виде гипериммунной анти-В-сыворотки. Гипериммунная анти-В-сыворотка, примененная в течение 6 ч после заражения, способна обеспечить пассивную иммунную защиту на протяжении примерно 3 мес, предупредить развитие заболевания или, по крайней мере, облегчить его.

Обратите внимание: доступность активной вакцины делает в настоящее время пассивную иммунизацию гипериммунной анти-В-сывороткой во многих случаях излишней. Она используется сейчас лишь в рамках симультанной вакцинации (активно-пассивная вакцинация). Показания к ее проведению существуют:

- у пациентов со случайным инфицированием («гепатит после укола иглой»);
- у лиц, имевших половые контакты («гепатит половых партнеров»);
- у прочих лиц с повышенным риском (больные отделений гемодиализа; см. соответствующий раздел);
- у новорожденных от НВsAg-положительных матерей.

Симультанная вакцинация (гипериммунная анти-В-сыворотка + 1 доза вакцины исходно, последующие вакцинации через 1 и 6 мес) приводит более чем у 95% взрослых и новорожденных к появлению определяемого титра анти-НВs, причем уже через 2 ч после инъекции гипериммунной анти-В-сыворотки в крови обнаруживается протективный уровень анти-НВs.

АКТИВНАЯ ЗАЩИТНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

В начале 70-х годов было показано, что у лиц, которым вводили подогретую сыворотку, содержащую НВsAg, образуются защитные антитела (анти-НВs), предохраняющие в дальнейшем от развития новой инфекции.

Активные вакцины против вирусного гепатита В

Вакцина	Исходный материал	Разовая доза (мкг HBsAg)	Схема (месяцы)	Способ введения
Н-В-Вакс (Н-В-Vax)	Плазма	20	0, 1, 6	Внутримышечно
Гевак-В-пастер (Hevac-B-Pasteur)	Плазма	5	0, 1, 2, 12	Подкожно или внутримышечно
Ген Н-В-Вакс (Gen Н-В-Vax)	Рекомбинантные дрожжи	10	0, 1, 6	Внутримышечно
Энергикс В (Energix B)	Рекомбинантные дрожжи	20	0, 1, 6	Внутримышечно

Быстрый прогресс в области активной защитной вакцинации против вирусного гепатита В обусловил лишь историко-медицинский интерес к этим основополагающим данным.

Вакцины

В табл. 14 приведены препараты, применяемые в настоящее время в ФРГ для активной вакцинации против вирусного гепатита В.

Тщательные исследования подтверждают безопасность и высокую эффективность этих препаратов для предупреждения инфекции ВГВ. Иммуногенность плазменных вакцин и рекомбинантной дрожжевой вакцины можно считать идентичной.

Иммуногенность и эффективность активных вакцин

Иммуногенность рекомбинантной ВГВ-вакцины сравнима с таковой у продуктов плазмы. В серии из 3 вакцинаций (доза в каждой составляла 10 мкг) выработка защитных антител была отмечена более чем у 95% здоровых людей в возрасте от 20 до 39 лет. Напротив, у лиц более старшего возраста обе вакцины вызывали менее выраженный иммунный ответ.

3 дозы рекомбинантной вакцины (по 5 мкг) приводили у 99% детей моложе 12 лет к появлению анти-HBs в защитных титрах.

Безопасность вакцины

Первоначальные опасения в отношении безопасности плазменной вакцины, особенно в плане возможной передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), оказались безосновательными.

Плазменная и дрожжевая вакцины обладают идентичной безопасностью. Все наблюдавшиеся до сих пор побочные эффекты, отмечавшиеся примерно у 5% вакцинированных, были преходящими, безвредными и преимущественно местными. Крайне редко наблюдаются повышение температуры, утомляемость и разбитость.

Кто подлежит вакцинации?

Показания к активной вакцинации против гепатита В определяются с учетом вероятности развития инфекции у вакцинируемого и профиля его антител.

У работников здравоохранения риск заболевания гепатитом В в течение жизни в 5–10 раз выше по сравнению со средними показателями для всего населения.

Очень высокий риск существует у сексуальных партнеров HBsAg-положительных лиц и гомосексуалистов, у которых вероятность заболевания в течение жизни превышает 80%! В настоящее время группами риска, а соответственно, и кандидатами на вакцинацию против гепатита В являются:

- работники здравоохранения, контактирующие с продуктами крови и ее компонентами;
- обитатели и обслуживающий персонал учреждений для умственно отсталых;
- больные отделений гемодиализа;
- гомосексуалисты;
- наркоманы;
- новорожденные от матерей, имеющих положительные маркеры ВГВ;
- заключенные;
- лица, совершающие регулярные поездки в области, эндемичные по вирусному гепатиту В.

Беременность не является противопоказанием для активной вакцинации. Серонегативные беременные, супруги которых серологически HBsAg-положительны, подлежат пассивно-активной вакцинации. Поскольку иммунизация может продолжаться 6 мес или 1 год, не исключено, что беременность у вакцинируемых женщин наступит в период вакцинации. Это не должно служить основанием для прерывания вакцинации.

Предварительные исследования

Иммунизация лиц, уже имеющих иммунную защиту (анти-HBs- и анти-HBc-положительные), или хронических носителей ВГВ (HBsAg-положительные или HBsAg- и HBeAg-положительные) хотя и безопасна, но большой пользы не приносит. Чтобы уменьшить ненужные расходы, можно рекомендовать следующие предварительные исследования (рис. 13):

- если в сыворотке отсутствуют анти-HBc, то дополнительные исследования не требуются. Такие лица подлежат вакцинации;
- если обнаруживаются анти-HBc, то необходимо дополнительно исследовать сыворотку на анти-HBs. Если в сыворотке выявляются также анти-HBs, то вакцинируемый уже имеет иммунную защиту. Ему вакцинация не показана;
- если анти-HBs не обнаруживаются, а выявляются только анти-HBc, то сыворотку вакцинируемого нужно дополнительно исследовать на HBsAg и ВГВ-ДНК.

Если в сыворотке определяются HBsAg и ВГВ-ДНК, то вакцинация не проводится. Такие лица подлежат более детальному обследованию с целью исключения, возможно уже имеющейся, но пока еще не распознанной хронической гепатопатии.

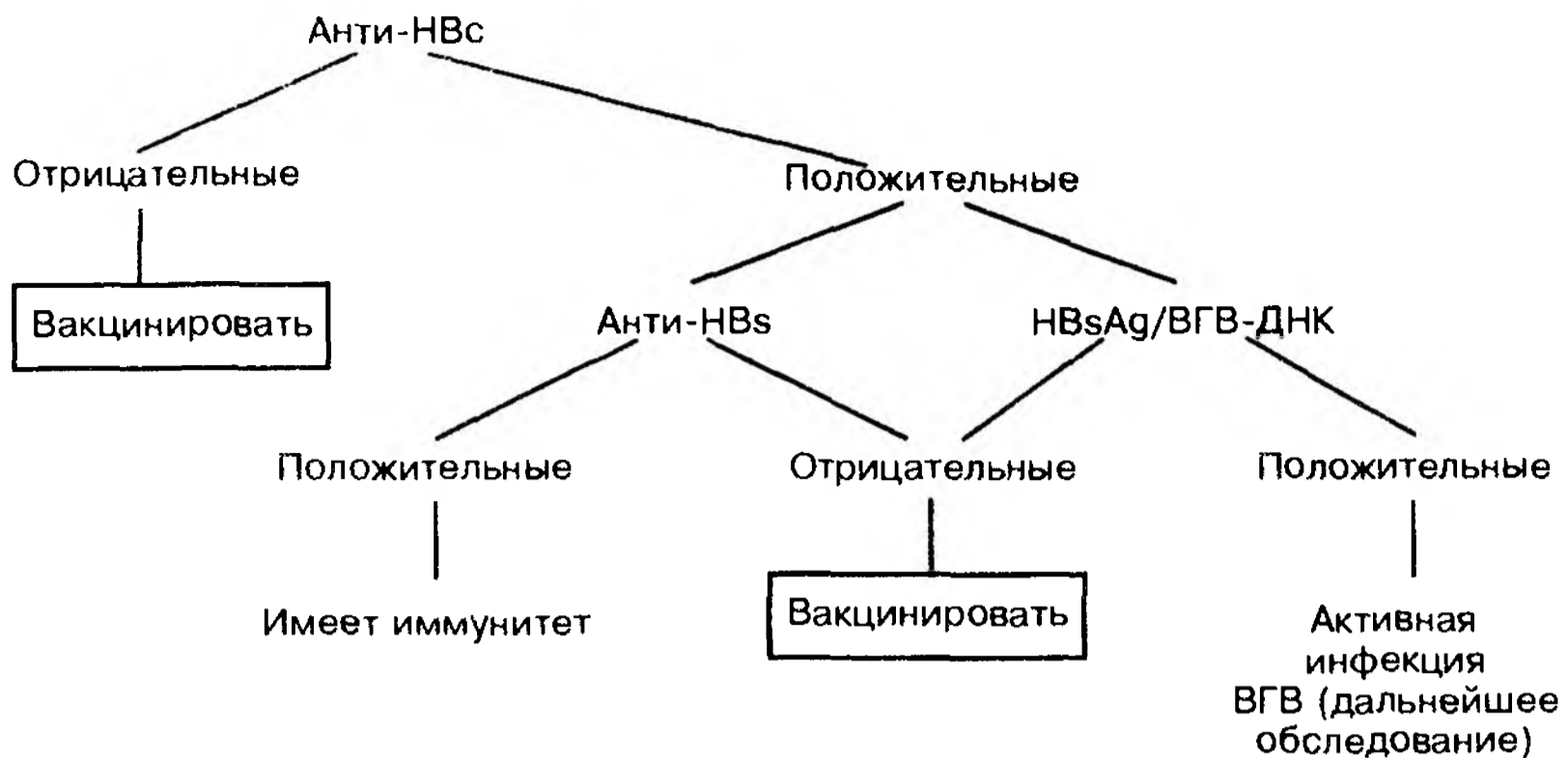


Рис 13 Исследования перед активной вакцинацией против вирусного гепатита В

Если HBsAg не обнаруживается, то иммунитет вызывает сомнение и проводится вакцинация. Активная вакцинация, проводимая анти-НВс-положительным лицам, часто дает эффект усиления (т.е. у таких вакцинируемых защитные анти-НВс-антитела образуются очень быстро).

Важно подчеркнуть, что эти последовательные исследования (естественно, в одной пробе сыворотки) проводятся по назначению врача.

ПРОВЕДЕНИЕ АКТИВНОЙ ЗАЩИТНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Активную вакцинацию следует проводить вакциной, разрешенной Институтом Пауля Эрлиха, согласно схеме вакцинации, рекомендованной изготовителем. Вакцину вводят внутримышечно или подкожно в область плеча.

Препараты

1. *Гевак-В-пастер (Hevac-B-Pasteur)*. Доза 1 мл на каждую инъекцию. Основная иммунизация: вакцинация проводится трижды с интервалами 1 мес; после этого повторная вакцинация через 1 год.

2. *Н-В-Вакс (H-B-Vax)*. Доза 1 мл. Основная иммунизация включает в себя 3 вакцинации: исходно — через 1 и через 6 мес. Детский Н-В-Вакс (H-B-Vax pro infantibus) применяется у детей в возрасте до 10 лет. Схема вакцинация остается такой же, как и у взрослых.

3. *Энергикс В (Energix B)*. Доза 1 мл на каждую инъекцию. Иммунизация: исходно — через 1 мес и через 6 мес. Если требуется возможно, более быстрое получение высокой иммунной защиты, то можно использовать альтернативную схему вакцинации: исходно, через 1 мес, 2 и 12 мес.

Последующие исследования, длительность иммунитета

Решающее значение для длительности иммунной защиты имеет достаточная концентрация анти-НВс в сыворотке крови. Исследования, проведенные у больных отделений гемодиализа, получивших пассивную иммунизацию, а также результаты длительных наблюдений, показали, что нижней границей протективной концентрации анти-НВс можно считать концентрацию 10 МЕ/л. С учетом всех данных можно исходить из того, что примерно

Таблица 15

Показания к повторной вакцинации в зависимости от максимального титра анти-НВs (через 4 нед после повторной вакцинации)

Анти-НВs	Повторная вакцинация
< 10	сразу
11–100	через 3–6 мес
101–1000	через 1 год
1001–10000	через 3,5 года
> 10000	через 7 лет

у 1/4 вакцинированных через 5 лет уже не отмечается достаточной иммунной защиты.

В габл. 15 приведены показания для повторного вакцинирования после основной иммунизации в зависимости от титра антител.

**Факторы, влияющие на иммунный ответ.
Случаи неэффективной вакцинации**

Иммунный ответ на защитную вакцинацию против гепатита В зависит от пола, возраста и иммунного статуса.

Иммунный ответ у женщин обычно выражен лучше, чем у мужчин. У пожилых лиц анти-НВs образуются в более низком титре, чем у молодых. Частота сероконверсии у детей приближается к 100%. У лиц с угнетенным иммунитетом и пациентов отделений гемодиализа отмечается плохой иммунный ответ. У больных отделений гемодиализа частота сероконверсии составляет лишь около 50%. Примерно у 5–10% всех вакцинируемых здоровых людей специфические антитела не образуются. В исследованиях, проведенных недавно у пациентов отделений гемодиализа, было показано, что применение интерлейкина-2 у больных с уремией, не отвечающих на вакцинацию, приводило к возникновению системного иммунного ответа. Однако оптимальная доза интерлейкина для таких ситуаций до сих пор не определена.

Что делать в случаях неэффективности вакцинации?

В случаях неэффективности вакцинации, т.е. тогда, когда после методически правильно проведенной вакцинации не произошло образования анти-НВs в соответствующем титре, сначала необходимо провести повторную вакцинацию. Вполне возможно, что иммунный ответ у таких лиц появится только после 5–7-й вакцинации. Далее можно попытаться получить иммунный ответ с помощью смены препарата.

Наконец, следует еще раз подчеркнуть значение места, в которое вводится вакцина. После инъекции вакцины в ягодичные мышцы может не произойти взаимодействия между лейкоцитами, распознающими вакцину

и антиген. В связи с этим рекомендуется вводить вакцину только в мышцы плеча (но не в жировую ткань).

Причина плохого иммунного ответа у некоторых лиц остается недостаточно ясной.

В такой ситуации целесообразно выделять лиц с относительной неэффективностью вакцинации (иммунная защита у них может быть достигнута при дополнительных вакцинациях) и лиц, у которых вакцинация действительно неэффективна. Даже многократная вакцинация не вызывает у них достаточного образования антител. В последнем случае остается возлагать надежды на дополнительное применение интерлейкина-2.

Можно ли проводить активную защитную вакцинацию при уже имеющихся заболеваниях печени?

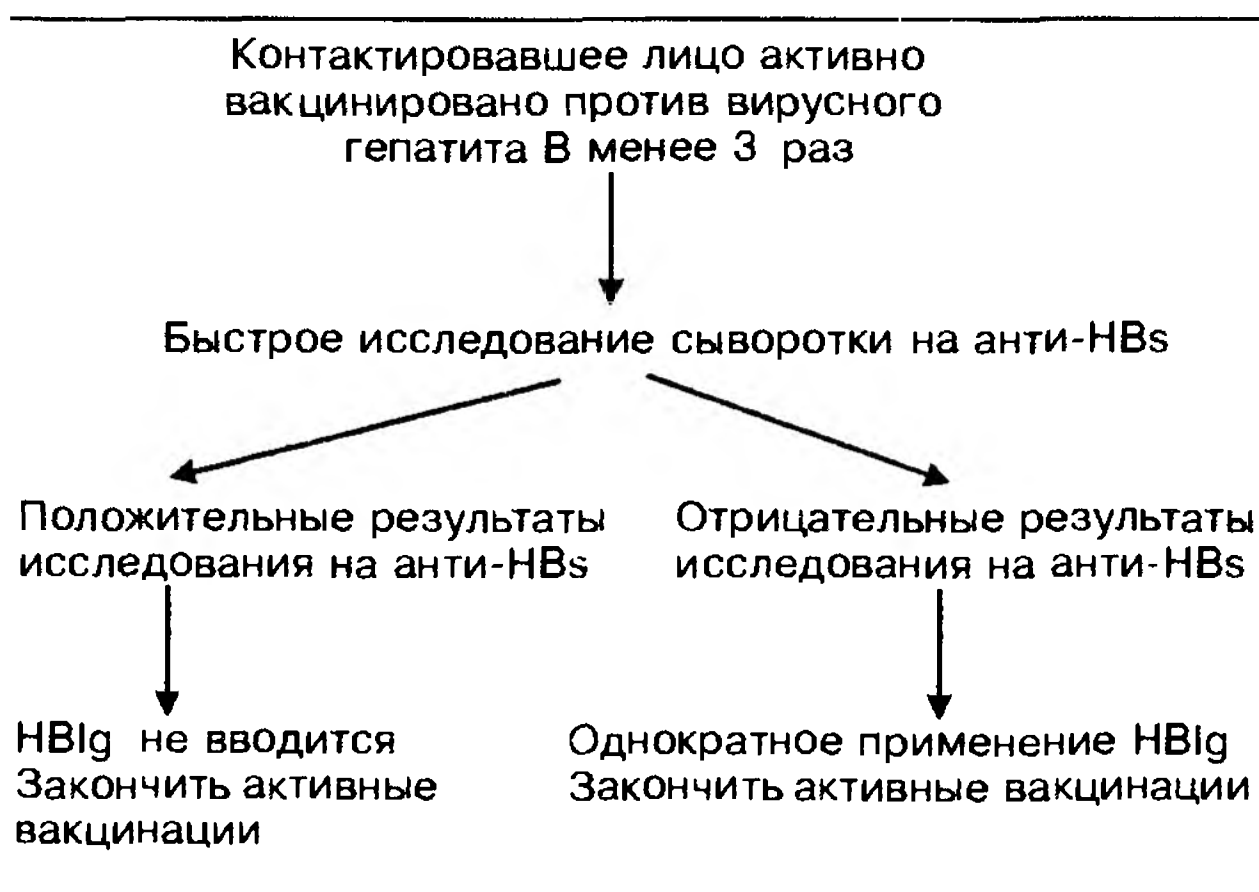
Больные циррозом печени чрезвычайно подвержены вирусной суперинфекции. Это обстоятельство натолкнуло на мысль о возможности их активной вакцинации. Однако при вакцинации небольшой группы пациентов с алкогольным циррозом печени получены в основном отрицательные результаты. Только у 2 из 18 больных получен удовлетворительный иммунный ответ. У 8 пациентов вообще не отмечено образования антител. Все это указывает на то, что активная вакцинация больных алкогольным циррозом печени против гепатита В не приводит к большому успеху.

Что делать после повторного контакта?

Принятые в настоящее время рекомендации, касающиеся алгоритма действий после повторного контакта с ВГВ, представлены в табл. 16, 17.

Таблица 16

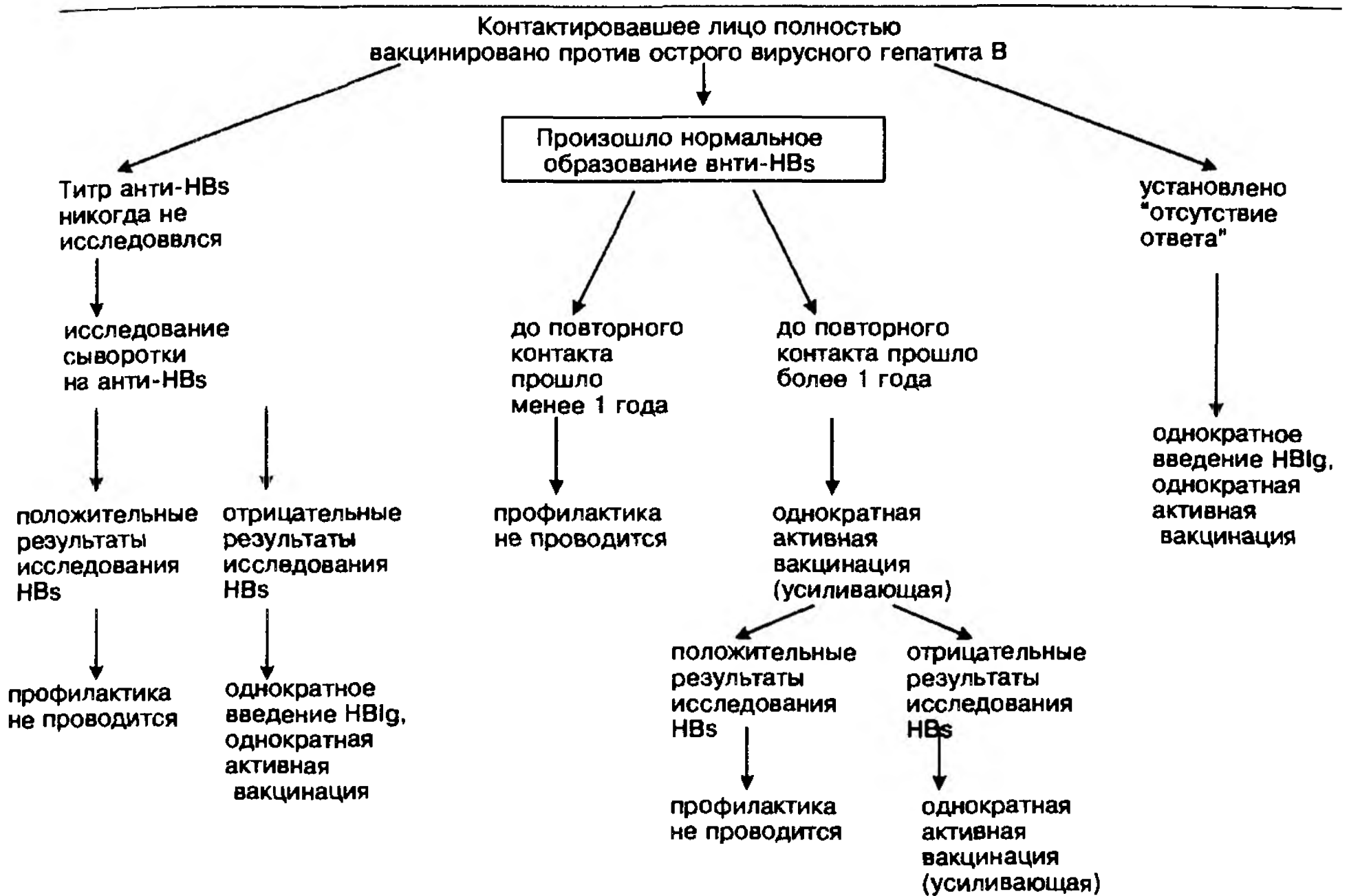
Правила вакцинации после повторного контакта с ВГВ



HBi_g иммуноглобулин против гепатита В (см табл 12)

Таблица 1.

Правила вакцинации после повторного контакта с ВГВ.



НВlg иммуноглобулин против гепатита В (см табл 12)

КАКИМИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРАКТИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЯ?

У лиц, не получивших полной иммунизации, т.е. активно вакцинированных менее 3 раз (см. табл. 15), целесообразно быстро определить анти-НВs в сыворотке. Если анти-НВs обнаруживаются в достаточном титре (более 10 МЕ/л), то необходимость в применении иммуноглобулина против вирусного гепатита В (НВlg) отпадает.

Недостающие активные вакцинации следует провести полностью. Напротив, если в сыворотке отсутствует протективный титр анти-НВs, то контактировавшее лицо получает НВlg и также заканчивает вакцинацию.

Какими должны быть практические действия у полностью вакцинированных лиц?

В табл. 16. представлены некоторые из таких рекомендаций. Если у вакцинированного лица после основной иммунизации не исследован титр анти-НВs, то необходимо его быстро исследовать.

При достаточном титре анти-НВs (более 10 МЕ/л) необходимость в дополнительных защитных мероприятиях отпадает. При низком титре анти-НВs или их отсутствии следует провести пассивно-активную вакцинацию. Однако если у контактировавшего лица после окончания основной иммунизации

анти-НВs образовались в достаточном титре, то определение титра анти-НВs после повторного контакта становится необходимым только тогда, когда с момента последней вакцинации до контакта прошло более 1 года.

Если титр анти-НВs оказывается достаточным, то никаких мер, связанных с вакцинацией, не предпринимают. Если титр анти-НВs больше не определяется, то достаточна усиливающая вакцинация с помощью активной вакцины. Если, напротив, у контактировавшего лица никогда не образовывались анти-НВs в достаточном титре («не давшие ответа»), ему сразу же нужно провести пассивно-активную вакцинацию. Проведение профилактических мероприятий в основном определяется тем, как вакцинируемые реагировали на предшествующие вакцинации. Необходимо помнить, что проведение пассивной вакцинации требует чрезвычайно больших расходов (см. табл. 12). Во всех случаях оправданна симультанная пассивно-активная вакцинация, обеспечивающая фактическую защиту против ВГВ.

Усиливающие вакцинации можно проводить с применением или плазменной вакцины, или дрожжевой вакцины, полученной методом генной технологии.

Усиливающие дозы каждой вакцины вызывают быстрый иммунный ответ более чем у 90% тех лиц, которые сначала реагировали на вакцину, но у которых затем произошло снижение титра антител. Соответствующий иммунный ответ развивается, как правило, в течение нескольких дней. В инкубационном периоде гепатита В в случае повторного контакта следует определить, необходима ли вообще пассивная иммунопрофилактика с помощью НВlg (не только в силу очень высоких расходов). Побочные эффекты усиливающих инъекций также обычно носят местный характер. Нужно подчеркнуть, что беременность не является противопоказанием для проведения усиливающей вакцинации.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АКТИВНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Выраженное защитное действие, хорошая переносимость и незначительные побочные эффекты активной вакцинации знаменуют собой большой прогресс в плане предупреждения не только острых и хронических гепатопатий, но и первичной печеночноклеточной карциномы, частота которой стала уже снижаться в некоторых странах.

Однако многие вопросы, связанные с активной вакцинацией, остаются открытыми. Это относится прежде всего к форме и течению гепатитов, которые могут возникать в редких случаях, несмотря на проведенную вакцинацию, к необходимости усиливающих вакцинаций и к значению долговременной защиты от инфекции после успешной первой вакцинации. Очень редкие случаи инфекции, развивающиеся несмотря на первичный ответ на защитную вакцинацию, обычно протекают субклинически и распознаются только в результате обнаружения титра анти-НВs в сыворотке.

Результаты длительного наблюдения (табл. 18) показывают на протяжении 5 лет после активной вакцинации обратную корреляцию между частотой возникновения гепатита и максимальным титром образовавшихся антител

Длительные (в течение 5 лет) наблюдения после активной вакцинации против гепатита В (по Hadler, 1986)

Группа	Титр анти-НВs	Число больных	Клинически выраженный гепатит	Носители
1 Плацебо	—	529	80	11
2 Вакцинированные	0	773	8	2
	2—10	69	4	1
	10—49	69	2	1
	50—99	116	1	1
	>100	94	0	0
		425	1	0

У 14% пациентов, у которых, несмотря на вакцинацию, развился гепатит, было клинически выраженное течение, с обнаружением НВsAg и повышенного уровня трансаминаз.

Очень незначительный процент вакцинированных стал носителем ВГВ. У этих лиц после основной иммунизации и последующих усиливающих вакцинаций отмечался очень слабый иммунный ответ или его не было. Долговременный риск развития клинически выраженного гепатита после активной вакцинации очень низкий у людей с первоначальным ответом на основную иммунизацию. Это означает, что «иммунная память» (возможно, клеточный иммунитет) имеет существенно большее значение, чем присутствие гуморальных антител в определенной концентрации. Однако длительность иммунной защиты недостаточно изучена. Многочисленные исследования, включая приведенные выше, подтверждают, что и после падения уровня анти-НВs ниже показателей, доступных измерению, иммунитет против заболевания может сохраняться.

Есть основания предполагать, что защита от инфекции может оставаться и у тех лиц, у которых через много лет после успешной активной вакцинации анти-НВs в сыворотке перестали выявляться. Это свидетельствует о необходимости определения показаний к повторной вакцинации.

Тем не менее следует обращать особое внимание на все случаи развития острого или хронического гепатита В у лиц, первоначально хорошо ответивших на активную вакцинацию, поскольку эта ценная информация поможет совершенствованию стратегии вакцинации.

НОВЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В («АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАКЦИНЫ»)

В настоящее время имеются плазменные вакцины и вакцины, приготовленные с помощью генной технологии («дрожжевые вакцины»). В качестве альтернативных существующим препаратам могут обсуждаться следующие вакцины.

ПЕПТИДНЫЕ ВАКЦИНЫ

После того как была установлена последовательность генома ВГВ и проведено его картирование, стали известны последовательности аминокислот белков вируса.

Таким путем можно было определить аминокислотный состав антигенных детерминант протеина оболочки (см. рис. 7) и синтезировать частичные пептиды HBsAg. Эти пептиды способны индуцировать образование нейтрализующих антител, что послужило основанием для создания пептидной вакцины (как варианта убитой вакцины). К сожалению, иммуногенное действие подобных пептидов оказывается очень слабым. В настоящее время предпринимаются попытки модификации структуры белка (например, с помощью циклического превращения линейных пептидов) для повышения иммуногенности вакцины.

ГИБРИДНЫЕ ВАКЦИНЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ГЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ (ВАКЦИНИЯ-ВИРУС, АДЕНОВИРУС)

Применение таких вакцин у человека остается спорным. Это связано с проблемой иммунных реакций на вакцинация-вирусы и противоречивыми данными об эффективности вакцинации вакцинация-вирусом.

PRE-S-ВАКЦИНА

Pre-S-протеины в значительной мере детерминируют гуморальный иммунитет против ВГВ. Они кодируются участками гена, которые располагаются перед S-регионом генома ВГВ, кодирующим главный белок (Pre-S) (см. рис. 7).

Исследования, проведенные на животных, показали, что иммуногенное действие такой вакцины гораздо более выражено по сравнению с действием S-антигена.

В настоящее время продолжаются исследования по включению этого иммуногенно значимого региона в состав будущих вакцин.

МОЖНО ЛИ ПОЛУЧИТЬ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ИЗ РАСТЕНИЙ?

Во всем мире насчитывается 350 млн HBsAg-положительных носителей (в 2000 г. их будет около 400 млн). Это требует поиска вакцин против гепатита В, которые были бы дешевыми и применялись бы, по возможности, однократно.

Эти исследования представляют значительный интерес. Однако частота и способ введения, необходимость непрерывного охлаждения для предупреждения инактивирования вакцины и в первую очередь высокая стоимость однократной вакцинации сдерживают широкое распространение этой эффективной защитной вакцины в развивающихся странах.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ УЧАСТКАМИ ГЕНОМА, ПРИГОТОВЛЕННАЯ МЕТОДОМ ГЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Как уже отмечалось (см. рис. 7), S-ген является кодирующим для HBsAg. Антитела против HBsAg (анти-HBs) обеспечивают защитный иммунитет. В экспериментах на животных оказалась удачной инокуляция S-гена, которая через короткое время индуцировала образование HBsAg с последующим появлением протективных антител (анти-HBs).

Тем самым открывается новый интересный путь индукции «естественного» иммунитета без предшествующего заболевания. Он связан с тем, что инокулируется лишь специфический участок генома ВГВ.

Таким образом, при моделировании возможного синтеза S-гена с помощью генной технологии в широком масштабе необходимо учитывать достигнутый в этом направлении прогресс.

Активная вакцинация против гепатита В. Заключение

Активная вакцинация против гепатита В эффективна, хорошо переносится, хотя и сравнительно дорога.

Показания к ее проведению пока ограничиваются группами риска. В первую очередь это лица, у которых был прямой контакт с кровью и ее продуктами или контакт с больным; половые партнеры носителей ВГВ; новорожденные, родившиеся у HBsAg-положительных матерей; больные отделений гемодиализа, заключенные тюрем; обитатели приютов; умственно отсталые; гомосексуалисты; проститутки и наркоманы, применяющие наркотики внутривенно. Высокая стоимость вакцинации обуславливает необходимость предварительного тестирования. Кандидатами на вакцинацию являются HBsAg-отрицательные и анти-HBs-отрицательные лица. Это правило относится и к тем, у кого после вакцинации выявляется очень низкий титр анти-HBs (ниже 10 МЕ/л). Анти-HBs-положительные и HBsAg-положительные лица нуждаются в дальнейшем обследовании. Беременность и период новорожденности не являются противопоказаниями для вакцинации!

Какие вакцины следует предпочесть?

Рекомбинантный HBsAg, полученный из дрожжевых клеток с помощью генной технологии (препараты энергикс В и ген-НВ-вакс), идентичен по своей эффективности вакцинам, полученным из плазмы лиц, инфицированных ВГВ (препараты НВ-вакс и гевак В пастер).

Вакцинации проводятся исходно — через 1 и 6 мес. Детям, как правило, вводят половинную дозу. Больные с угнетенным иммунитетом, пациенты отделений гемодиализа и лица старше 60 лет нуждаются в двойной дозе.

Контрольным исследованием после основной иммунизации служит определение титра анти-HBs, которое проводится через 6 нед. Это исследование позволяет сделать вывод о показателях титра антител и длительности иммунной защиты.

Побочные эффекты вакцин выражены слабо. Наблюдаются местные реакции и (редко) небольшая лихорадка. Тяжелые осложнения встречаются

крайне редко и причинным образом (по крайней мере, статистически) не связаны с активной вакцинацией.

Важно подчеркнуть, что ВИЧ не может передаваться вместе с активными вакцинами. Противопоказаниями к вакцинации служат острые инфекции, а также установленная аллергия к сопутствующим компонентам вакцины. Следует обращать внимание на инструкции производителей вакцин.

Дальнейшая тактика у лиц, которые не отвечают на вакцинацию (титр анти-НВs ниже 10 МЕ/л), является проблематичной.

Вопрос о том, что в будущем у таких лиц удастся изменить ситуацию с помощью интерлейкина-2 или в результате улучшения вакцин (например, Pre-S-вакцина), остается открытым.

Если титр анти-НВs падает ниже 10 МЕ/л, возможно проведение повторных вакцинаций. Дальнейшая тактика при повторном контакте, зависящая от результатов основной иммунизации, представлена в табл. 15 и 16.

2.14. ПРОБЛЕМЫ ДЕЗИНФЕКЦИИ И ИЗОЛЯЦИИ

ДЕЗИНФЕКЦИЯ

Инфекционные свойства ВГВ сохраняются при температуре 60 °С и экспозиции более 1 ч. Нагревание выше 60 °С в течение 10 ч в значительной мере ослабляет патогенные свойства вируса, но не приводит к его полному инактивированию. Эти данные имеют значение при изготовлении препаратов белков плазмы, прежде всего, человеческого альбумина, который может считаться безопасным в плане развития гепатита.

При стерилизации инструментов следует стремиться к нагреванию до 100 °С как минимум в течение 10 мин или (лучше) подвергать их автоклавированию (в течение 15 мин при температуре 120 °С и давлении 1,1 атм.). Можно проводить стерилизацию в сухожаровом шкафу (при температуре 180 °С) в течение 2 ч.

Рекомендованы многочисленные средства, «убивающие вирус». Однако ни один из этих химических методов не является абсолютно надежным, хотя в последние годы были описаны (по крайней мере, электронно-микроскопические) изменения структуры вируса после длительного воздействия химических дезинфицирующих средств. В то же время эти результаты ничего не говорят об остаточных инфекционных свойствах.

В настоящее время можно рекомендовать следующие методы дезинфекции, ведущие к вероятному инактивированию ВГВ:

- 16% водный раствор формальдегида (12 ч);
- 20% раствор формалина на 70% раствора алкоголя (18 ч);
- 2% щелочной глютаральдегид [водный раствор, например, цидекс (Cidex), альгидекс (Alhydex)];
- стерилизация газом с этиленоксидом.

Несмотря на ограниченную эффективность химических средств для дезинфекции рук, в повседневной практике можно рекомендовать мытье рук в течение 3 мин водой с мылом с последующей дезинфекцией одним из обычных средств. При этом (как и вообще при частом мытье рук) инфекционный материал удаляется или по крайней мере разводится.

ИЗОЛЯЦИЯ

Обязательного закона, который требовал бы госпитализации больного гепатитом в принципе не существует. Однако если больные с вирусным гепатитом находятся в стационаре, то необходима изоляция (в приемлемой форме) на период контагиозности. Целесообразно отдельно размещать больных гепатитом А, В и С, поскольку возможно развитие второго инфекционного заболевания.

Однако на практике осуществление изоляции сталкивается со значительными трудностями, связанными не в последнюю очередь с ограниченностью помещений. Гепатит А передается в основном фекально-оральным путем, тогда как у больных гепатитом В и С требуется осторожность при контакте с их кровью.

Туалетные принадлежности должны быть обязательно индивидуального, а не общего пользования. В больницах, а также в общественных туалетах полотенца должны быть одноразовыми.

В общих и инфекционных отделениях, а также отделениях гемодиализа во избежание возникновения внутрибольничных инфекций необходимо соблюдение более строгих гигиенических мер. Все сотрудники, имеющие непосредственный контакт с калом, кровью или предметами, которые могут быть контаминированы калом и кровью, должны использовать только одноразовые перчатки. На важность регулярного мытья рук мы указывали выше. Инфекционный материал собирают в палате в прочные пластиковые или бумажные пакеты и удаляют в специально маркированных мешках. Эндоскопические приборы, по всей вероятности, редко оказываются виновниками распространения вирусного гепатита. Тем не менее они подлежат тщательной механической очистке и дезинфекции с обязательным контролем концентрации дезинфицирующих средств и времени дезинфекции.

Наконец, важной профилактической мерой остается регулярная разъяснительная работа с подчеркиванием опасности, связанной с гепатитом.

На какой срок необходимо изолировать больного острым гепатитом? Ответ на этот вопрос зависит от вида гепатита.

При гепатите А выделение вируса происходит в доклинической фазе, т.е. до поступления больного в клинику. Как правило, выделение ВГА если и сохраняется в условиях клиники, то лишь несколько дней. Параллельно с падением концентрации билирубина в сыворотке прекращается и выделение вируса. Секреты организма больных гепатитом В и С (посттрансфузионным гепатитом С) если и инфицированы, то в очень небольшой мере. Распространению этой формы гепатита способствует контакт с кровью больных. Как переносится «острый спорадический гепатит С», в том числе и в больничных условиях, еще недостаточно ясно. В связи с этим пока трудно дать рекомендации по изоляции больных вирусным гепатитом С.

Вопрос о том, когда нужно прекращать изоляцию больного, если он был изолирован, и когда его можно выписывать из стационара, должен решаться индивидуально. Важную роль играют клиническое течение заболевания и динамика лабораторных биохимических показателей, а также домашние условия больного. Однако острый гепатит В может перейти в

хроническую форму. Поскольку у этих больных продолжается размножение вируса, их считают представляющими опасность в плане инфицирования. Однако их контагиозность не столь высока, как считали прежде. Мы лечим таких больных в стационарах общего профиля, но при соблюдении соответствующих гигиенических мер.

Медицинский персонал, а также медицинские инструменты, например эндоскопы играют незначительную роль в распространении гепатита В. Все же по-прежнему обсуждается вопрос о потенциальной опасности передачи гепатита от инфицированных зубных врачей их пациентам (имеются отдельные сообщения об эндемических случаях). Однако такие ситуации, бесспорно, следует считать исключительно редкими. В общем, вряд ли целесообразно существенно ограничивать профессиональную деятельность врачей, медсестер, а также медицинского персонала, осуществляющего уход, с HBsAg-положительной кровью.

Необходимо учитывать следующие основные правила:

— лица с острым гепатитом В в связи с высокой контагиозностью не должны иметь прямого контакта с больными;

- вряд ли можно считать оправданным ограничение контакта больных хроническим гепатитом В с другими пациентами, поскольку современные данные свидетельствуют об очень незначительном риске инфицирования HBsAg-положительными лицами (если это вообще имеет место);

— строгое соблюдение гигиенических предписаний должно стать само собой разумеющимся для всех работников здравоохранения. HBsAg-положительные врачи, работающие, например, в стоматологии или челюстно-лицевой хирургии и часто имеющие непосредственный контакт со слизистыми оболочками и кровоточащими сосудами, должны использовать одноразовые перчатки.

Соблюдение указанных мер предосторожности имеет значение прежде всего и для самих зубных врачей, поскольку у них очень высок риск заражения гепатитом от больного. Остается надеяться, что решить представленные здесь проблемы поможет широкое распространение активной защитной вакцинации против гепатита В работников здравоохранения.

2.15. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Острый гепатит В встречается в первую очередь у наркоманов, гомосексуалистов, у работников здравоохранения, а также у новорожденных, родившихся у инфицированных матерей.

Диагноз предположительно ставится на основании клинической картины и повышения уровня трансаминаз и подтверждается более чем у 80% больных с помощью определения HBsAg. У остальных пациентов ВГВ как этиологический фактор заболевания устанавливается при выявлении высокого титра анти-HBc-IgM (см. табл. 9).

Вместе с тем только на основании однократного исследования сыворотки крови невозможно провести надежную дифференциальную диагностику острого и хронического гепатита В. Отсутствие анти-HBc-IgM или их

низкий титр при положительных результатах исследования HBsAg и клинико-биохимической картине острого гепатита заставляют думать о суперинфицировании носителя ВГВ.

Этиотропного лечения впервые возникшего острого гепатита В в настоящее время не существует.

В отличие от вирусного гепатита А, при гепатите В излечение наблюдается не у всех больных.

Прежняя точка зрения, согласно которой до 10% всех случаев острого гепатита переходит в хроническую стадию, не подтверждается последними данными. Переход в хроническую форму заболевания отмечается менее чем у 1% взрослых больных острым гепатитом В. Однако у грудных и маленьких детей острый гепатит В чаще переходит в хроническую форму.

О хроническом течении можно думать при сохранении маркеров гепатита В (HBsAg, HBeAg, ВГВ-ДНК) более 3 мес с момента начала острого заболевания.

Огромное значение придают профилактике гепатита В с помощью вакцинации. Изолированная пассивная вакцинация гипериммунной анти-В-сывороткой в настоящее время почти полностью прекращена. Ее место заняла активно-пассивная (симультанная) вакцинация. Эта вакцинация показана во всех ситуациях, связанных со случайной инокуляцией материала, инфицированного ВГВ, а также новорожденным, родившимся у HBsAg-положительных матерей.

Большое значение приобретает активная защитная вакцинация всех работников здравоохранения, а также тех, кто профессионально контактирует с кровью или ее продуктами. В защитной вакцинации нуждаются лица, которые могут инфицироваться парентеральным путем (наркоманы) или при половых сношениях (проститутки).

Современные активные вакцины надежны, эффективны, хотя и дороги. Побочные эффекты вакцинации выражены слабо.

Возможность передачи ВИЧ вместе с вакциной исключена. Схема вакцинации определяется титром анти-HBs, который определяют примерно через 6 нед после последней вакцинации. При падении титра анти-HBs ниже 10 МЕ/л возможна повторная вакцинация. В настоящее время врач может не раздумывая рекомендовать активную защитную вакцинацию против гепатита В всем лицам групп риска.

2.16 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый вирусный гепатит В передается преимущественно парентеральным путем (с продуктами крови, при использовании инфицированных шприцев и т.д.), при половых контактах, а также вертикально (от матери ребенку). Инкубационный период может колебаться в зависимости от дозы возбудителя. От момента заражения до развертывания клинических проявлений может пройти 160 дней. HBsAg обнаруживается в сроки от 6(!) до 43 дней с момента инфицирования. Часто наблюдается безжелтушное течение заболевания. Выздоровление отмечается более чем в 95% случаев. Однако

острый вирусный гепатит В следует считать потенциально опасным, поскольку возможны переход в хроническую форму, развитие вирусоносительства и возникновение фульминантного гепатита.

По клиническим данным и результатам лабораторных биохимических исследований не удается дифференцировать гепатит В с гепатитами А, С и D. Дифференциальная диагностика возможна только с помощью определения антигенов и антител к ВГВ.

Серологические исследования при гепатите В дают сведения о степени инфицированности (сыворотки, содержащие HBsAg и ВГВ-ДНК, наиболее инфицированы), прогнозе (персистенция HBsAg и/или HBeAg в течение многих месяцев свидетельствует о хронизации), а также тяжести течения заболевания. Кроме того, результаты указанных исследований позволяют судить о возможном иммунитете. Анти-HBs-положительные лица обладают иммунной защитой. Крайне редко встречающиеся исключения бывают при инфекции, вызванной мутантами ВГВ (см. соответствующий раздел).

Пассивная иммунопрофилактика гипериммунной анти-В-сывороткой в настоящее время оставлена. Отдают предпочтение симультанной (активно-пассивной) вакцинации. Активная защитная вакцинация лиц с повышенным риском по вирусному гепатиту В, безусловно, оправдана и показана.

3. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острый вирусный гепатит D вызывается неполным вирусом (вирусом гепатита D — ВГD, который может встречаться у человека в форме симультанной инфекции, вызванной ВГВ и ВГD (коинфекция), и как инфекция ВГD у HBsAg-положительного вирусоносителя (суперинфекция).

3.2 ЧАСТОТА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВГD распространен во всем мире. В областях, где встречаются эпидемии (например, берега Амазонки), до 60% лиц, инфицированных ВГВ, инфицированы также и ВГD. В этих высокоэндемичных областях гепатит D возникает обычно как суперинфекция. Дети инфицируются ВГВ чаще всего перинатально, а ВГD присоединяется затем в юношеском или молодом возрасте.

В низкоэндемичных областях (как, например, в Германии) инфекция ВГD встречается в первую очередь в группах риска (у наркоманов и больных гемофилией).

В таких случаях инфекция ВГD передается прежде всего как коинфекция. Как показано на рис. 14, очаги ВГD распространены главным образом в тропических и субтропических областях. В Италии, например, прослеживаются четкие географические различия. Примерно четверть носителей HBsAg в этой стране являются анти-ВГD-положительными. При этом, однако, лица из южных областей Италии оказываются инфицированными ВГD достоверно чаще, чем лица из северных областей (соответственно 27 и 19%).

В ФРГ инфекция ВГD встречается в настоящее время сравнительно редко. Анти-ВГD были выявлены у 3% HBsAg-положительных доноров, у 0,6% из 298 HBsAg-положительных пациентов отделений гемодиализа, у 0,7% из 220 больных хроническим гепатитом В, у 38% из 13 HBsAg-положительных наркоманов и у 8 из 16 больных гемофилией. При этом, однако, ни у одного из 203 пациентов с острым гепатитом В не удалось обнаружить анти-ВГD.

Согласно оценкам, проведенным во многих странах, не менее 5% HBsAg-положительных носителей инфицированы этим дефектным вирусом. Если исходить из того, что во всем мире насчитывается по меньшей мере 200 млн. HBsAg-положительных лиц, то инфицировано ВГD более 10 млн. человек.

3.3 ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ

Передача ВГD тесно связана с передачей вируса-помощника. Таким образом, путь передачи ВГD соответствует пути передачи ВГВ. ВГD передается через кровь, продукты крови и при половых контактах.

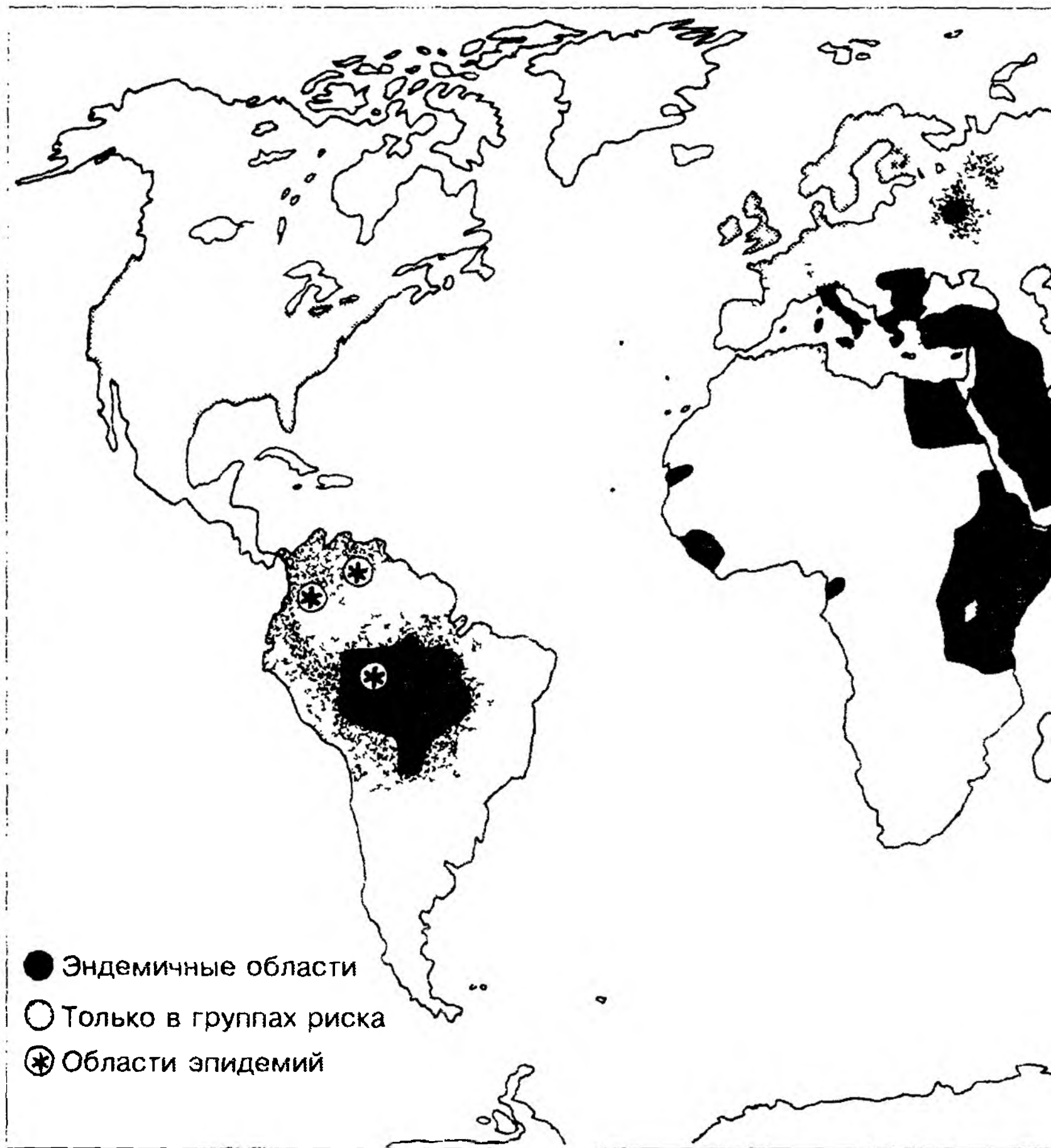
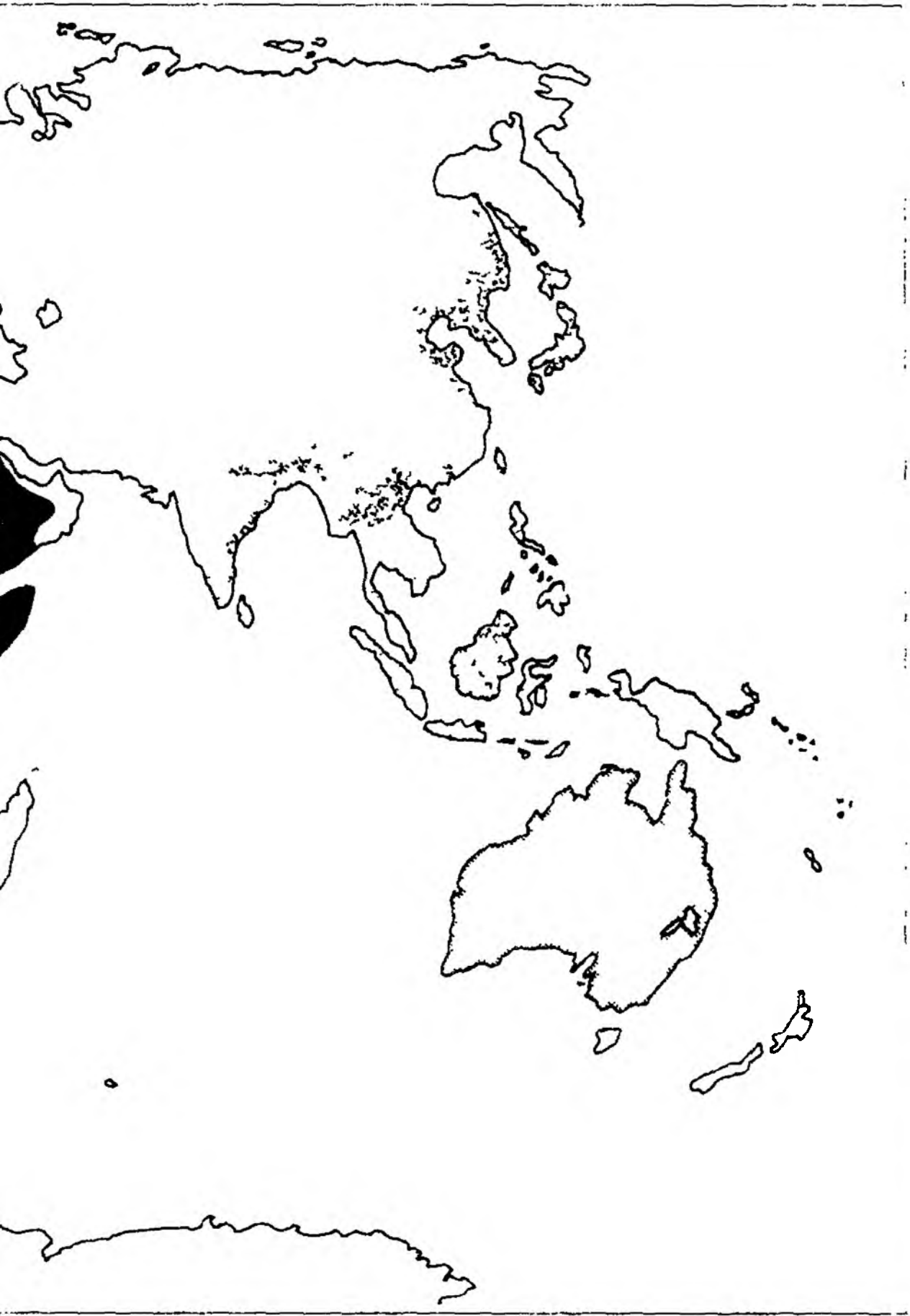


Рис 14 Распространенность гепатита D



Описаны случаи вертикальной передачи вируса от матери ребенку, но они встречаются достаточно редко (преимущественно у новорожденных, родившихся у HBeAg-положительных матерей, инфицированных ВГD) У большинства хронических носителей ВГD обнаруживается низкая частота репликации ВГВ в сыворотке. Перинатальная передача ВГD встречается сравнительно редко. То же можно сказать о риске посттрансфузионной инфекции ВГВ–ВГD в тех случаях, когда реципиент является HBsAg-отрицательным. Это вполне объяснимо, поскольку после рутинного определения HBsAg в сыворотке носители ВГD исключаются из числа доноров крови. Правда, случаи торможения синтеза HBsAg у бессимптомных носителей ВГD–ВГВ представляют собой потенциальный риск для реципиентов. Эти доноры крови (к счастью, встречающиеся редко) не выявляются при обычном исследовании сыворотки на HBsAg. Подобная кровь и ее продукты представляют собой значительный риск для уже HBsAg-положительных пациентов (например, для больных гемофилией или наркоманов), поскольку у этих пациентов как носителей ВГВ имеется уже своеобразная «питательная среда» для острой суперинфекции ВГD.

Целесообразно особенно тщательно проверять кровь, переливаемую HBsAg-положительным носителям. Для пациентов необходимо исследовать консервированную кровь на маркеры ВГВ и ВГD, а не только на HBsAg. Само собой разумеется, что этим больным не следует переливать консервированную кровь, полученную от доноров с повышенным уровнем трансаминаз.

3.4 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Существуют две формы инфекции, обусловленной ВГD

Коинфекция (рис. 15)

Коинфекция представляет собой одновременное возникновение у здорового человека вирусного гепатита В и инфицирование ВГD. В подобных случаях, как правило, течение заболевания самоограничивается. Часто бывает трудно уловить серологический иммунный ответ на ВГD. Он может полностью отсутствовать или определяться недолго, проявляясь, например, обнаружением положительной титра анти-ВГD-IgM или ВГD-РНК в сыворотке (см. рис. 15). При таком типе течения заболевание двухфазное, как правило, с двумя пиками ГПТ с интервалами в несколько недель. ВГD-РНК если и обнаруживается, то только в период первого пика трансаминаз в сыворотке. Предполагают, что второй подъем уровня ГПТ обусловлен активированием ВГВ, синтез которого в начальный период подавляется ВГD. Течение коинфекции ВГВ–ВГD в большинстве случаев бывает благоприятным. Более чем у 90% больных течение болезни незаметное, сопровождающееся сероконверсией и появлением анти-HBs. Частота фульминантного гепатита ниже, чем при суперинфекции.

Суперинфекция (рис. 16)

Считают, что суперинфекция протекает клинически более тяжело, чем коинфекция. Суперинфекция может закончиться элиминацией ВГD. Однако

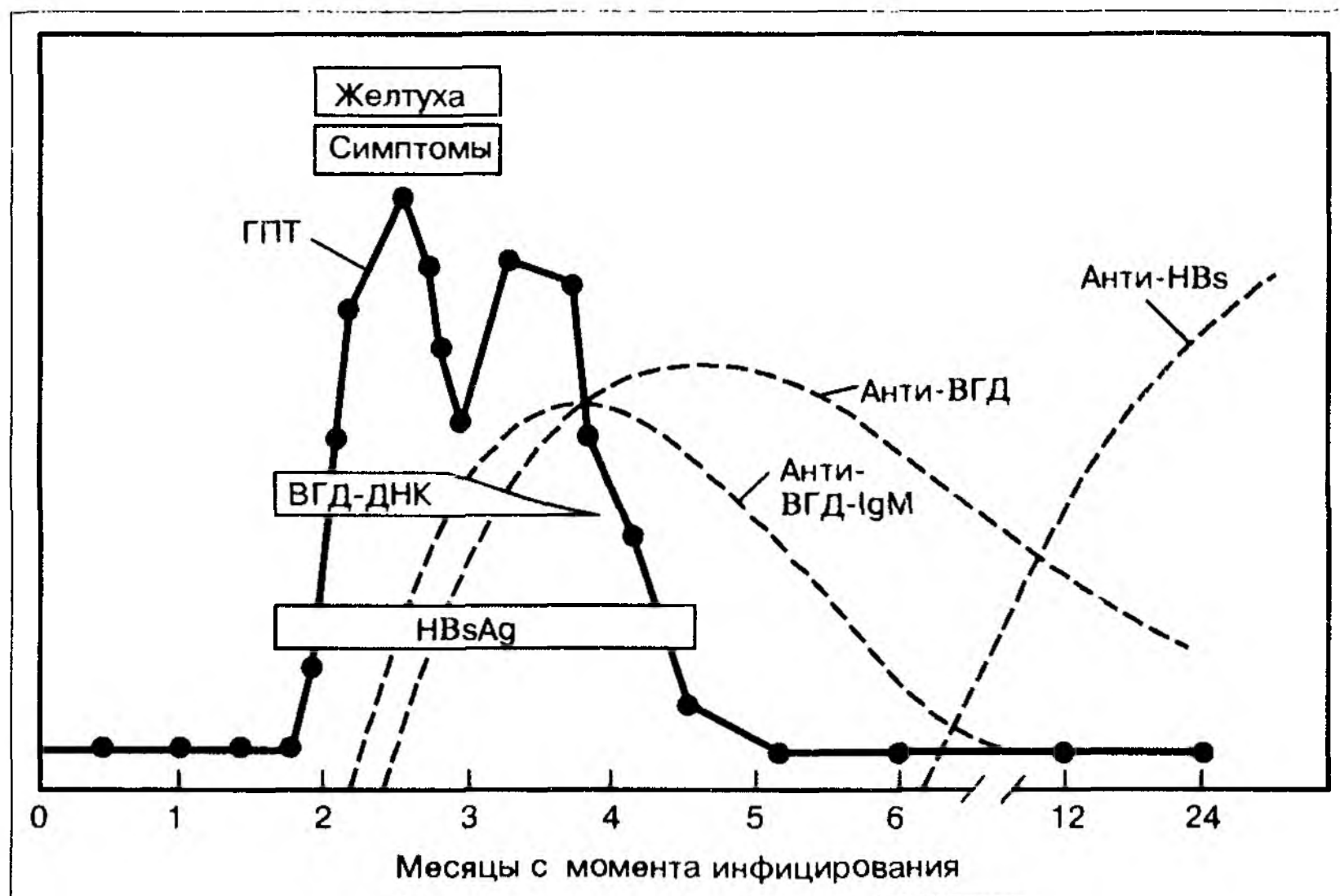


Рис. 15. Типичное течение острого гепатита D в случае коинфекции (по Hoofnagle и соавт., 1991)

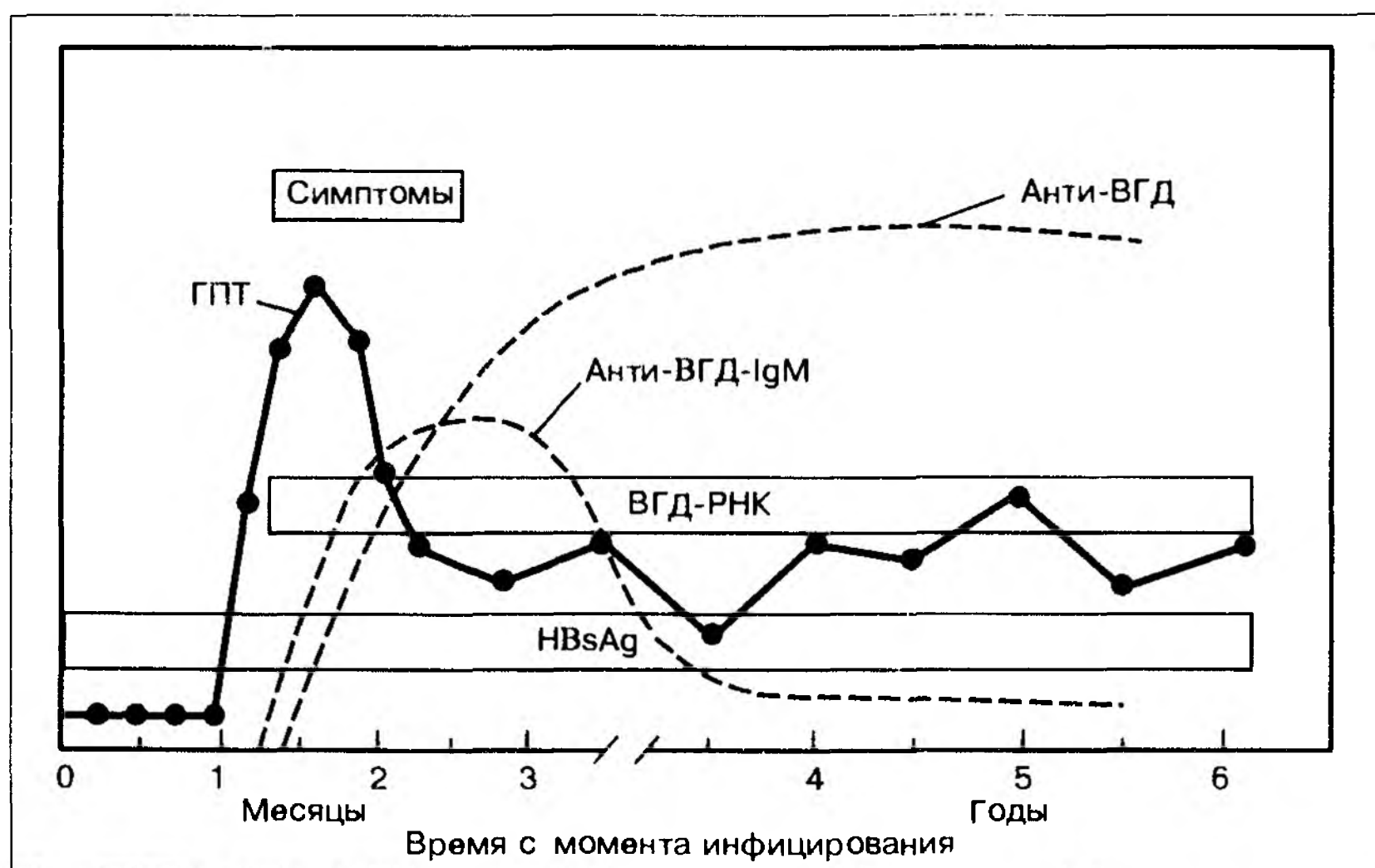


Рис. 16. Типичное течение острого гепатита D в случае суперинфекции (по Hoofnagle и соавт., 1991)

чаще (в 85% случаев) эта форма заболевания приводит к развитию хронической гепатопатии.

Таким образом, клинические проявления суперинфекции ВГД у первично бессимптомных носителей HBsAg или у больных легким HBsAg-положительным хроническим гепатитом могут быстро перерасти в картину хронического активного гепатита или цирроза печени. Указанная ситуация

оказывается порой трудной в дифференциально-диагностическом отношении, в первую очередь тогда, когда у больных не определено носительство HBsAg. Серологические признаки включают положительный HBsAg без высокого титра анти-HBc-IgM. Некоторые авторы рекомендуют исследовать маркеры ВГD и в сыворотке HBsAg-отрицательных пациентов с тяжелым острым гепатитом, поскольку «взрывоподобная» репликация ВГD во время острой суперинфекции может подавлять синтез HBsAg, уменьшая его концентрацию ниже порогового уровня.

Более длительное персистирование анти-ВГD-IgM может представлять собой серологический маркер риска в отношении развития указанной формы заболевания.

Насколько тяжело может протекать вирусный гепатит D в популяции с высокой частотой носительства ВГВ, показывают исследования, проведенные у индейцев племени Юпка (Jurca) в Венесуэле. Во время эпидемии гепатита в 17% случаев наблюдалось фульминантное течение заболевания, а у 68% пациентов развился хронический гепатит!

Прогноз суперинфекции зависит в значительной мере от исходной ситуации. У первично бессимптомных носителей HBsAg без глубоких гистологических изменений, которых считали даже «здоровыми» носителями ВГВ, суперинфекция ВГD вполне может закончиться выздоровлением. Правда, тяжелое и прогрессирующее течение заболевания возможно и у этих пациентов.

По-другому складывается ситуация у больных с признаками хронического гепатита на фоне длительной инфекции ВГВ. В таких случаях дополнительная инфекция ВГD приводит, как правило, к тяжелому течению заболевания с быстрым развитием цирроза печени.

3.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При острой инфекции ВГD (независимо от того, имеется коинфекция или суперинфекция) повышается уровень ГПТ (иногда более 1000 ЕД/л). Однако степень повышения трансаминаз слабо коррелирует с выраженностью некроза печеночных клеток. В большинстве случаев уровень трансаминаз остается в пределах от 300 до 400 ЕД/л. Повышение активности трансаминаз отмечается еще до повышения уровня билирубина. Возможно повышение активности щелочной фосфатазы (как правило, не более чем вдвое по сравнению с нормой). Концентрация билирубина остается обычно в пределах от 3 до 6 мг/дл; в редких случаях она превышает 20 мг/дл.

При инфекции ВГD отмечаются гематологические изменения — такие, как лейкопения, лимфопения и нейтропения. При гепатите D, как и при гепатитах А и В, не удастся поставить этиологический диагноз только на основании лабораторных показателей. Для этого требуются иммунологические исследования.

3.6. АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА

Понимание роли определения антигенов и антител предполагает знание структуры ВГD. Вкратце остановимся на важнейших свойствах этого своеобразного вируса.

Структура ВГД (рис. 17, 18)

ВГД представляет собой дефектный РНК-содержащий вирус, который реплицируется только в организме хозяина, инфицированного ВГВ. Это сферическая частица размером 36 нм, оболочка которой состоит из HBsAg. Нуклеопротеин ВГД состоит из собственного дельта-антигена (HDAg). Последний в свою очередь состоит из двух белков (P24, P27). Геном ВГД обладает однонитчатой РНК длиной 1,7 kb. Этот геном уникален во многих отношениях. Поскольку он состоит примерно из 1700 нуклеотидов, он меньше генома любого вируса животных. Подобный дефектный вирус прежде обнаруживали только у растений. Так, ВГД-РНК имеет много общих признаков с виридами, вызывающими определенные болезни растений. Сначала полагали, что для репликации ВГД нуждается в ферментах ВГВ, хотя это, по-видимому, не совсем так. Во всяком случае, значение ВГВ как помощника очень существенно для реализации инфекционных свойств ВГД. Если такой вспомогательной функции нет, то ВГД теряет свои инфекционные свойства. Почему в некоторых гепатоцитах может наблюдаться репликация ВГД в отсутствие ВГВ, пока неясно.

Мутанты ВГД

О мутантах ВГД в настоящее время известно немного. Клинические исследования, проведенные в 80-е годы, позволили однозначно высказать предположение о крайней патогенности ВГД, что в случае инфицирования неизбежно ведет к тяжелому течению заболевания. Однако в настоящее

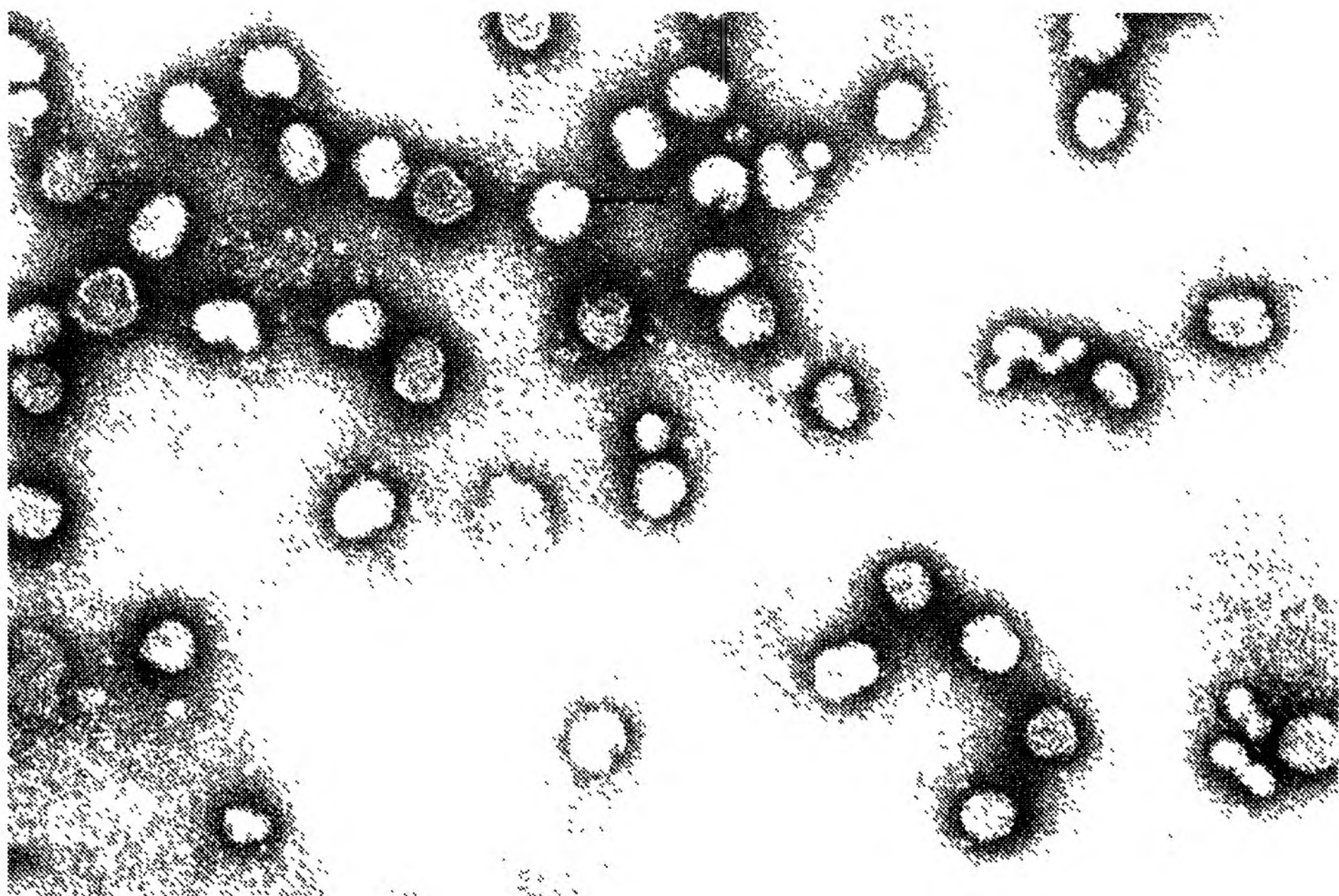


Рис. 17. Электронно-микроскопическая картина дельта-антигена

время накапливаются как экспериментальные, так и клинические данные, согласно которым у значительного процента лиц, инфицированных ВГD, не происходит существенного повреждения печени. Последние эпидемиологические работы также все больше свидетельствуют о том, что у разных слоев населения и в разных регионах земного шара инфекция ВГD имеет неодинаковое клиническое течение. Именно географически различная выраженность заболевания привела к появлению спекулятивных утверждений, что ответственность за это несут генетические различия (мутанты ВГD). Действительно, в различных изолятах ВГD-РНК, как и других РНК-содержащих вирусов, обнаруживалась выраженная генетическая гетерогенность. Вопрос о мутантах ВГD представляет интерес в первую очередь в аспекте все чаще наблюдаемых мутантов ВГВ.

Можно было бы представить себе, что мутанты ВГВ, имеющие дефект в экспрессировании НВеАg, влияют на вирулентность ВГD. Такая точка зрения могла бы, вероятно, объяснить крайне своеобразную эпидемиологию инфекции ВГD.

С учетом структуры ВГD (см. рис. 18) были созданы специфические методы исследования с целью диагностики острого гепатита, вызванного ВГD.

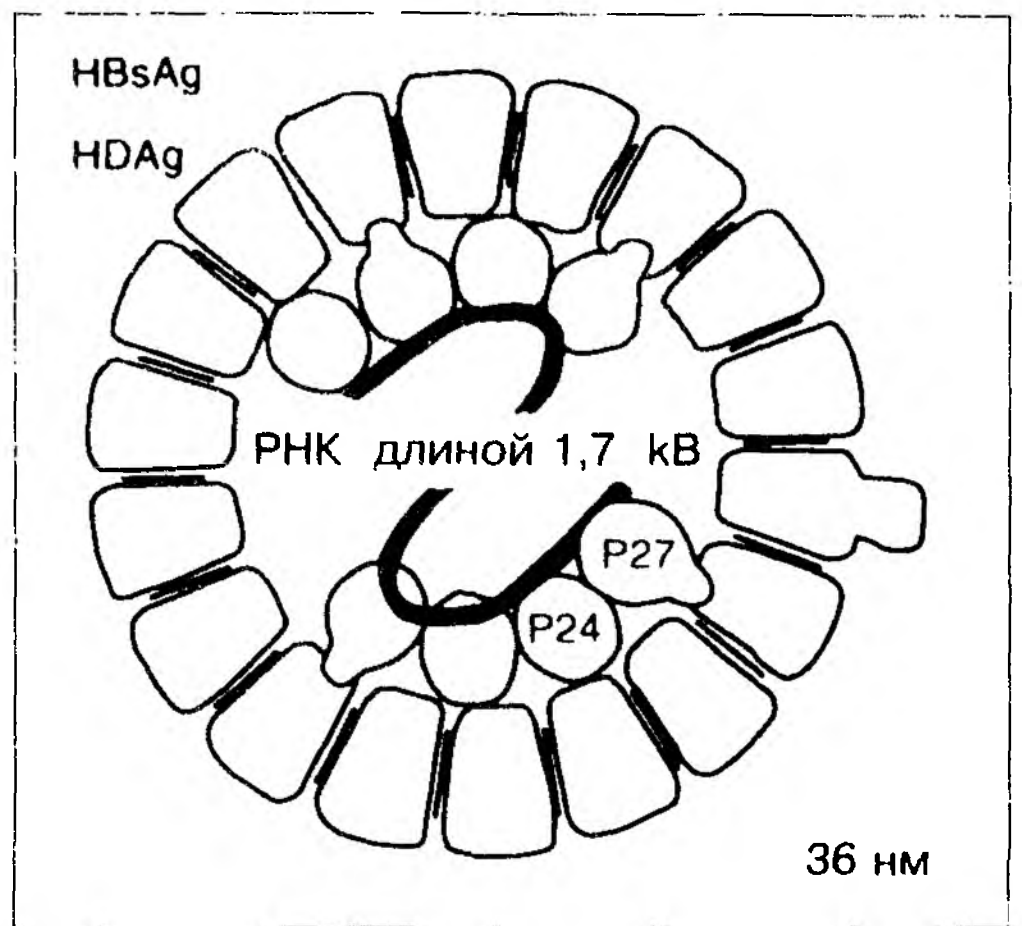


Рис. 18. ВГD (схема)

Тесты

В случае *коинфекции (симультанной инфекции)* (см. рис. 15) показательна уже двухпиковая динамика ферментов. Имеются радиоиммунные тесты для определения анти-ВГD и методы, позволяющие обнаружить анти-ВГD-IgM. Как и в случаях изолированной инфекции ВГВ, примерно через 2 мес после инфицирования больной становится НВеАg-положительным и у него обнаруживаются маркеры репликации ВГВ (ВГВ-ДНК, НВеАg). Наблюдается преходящее появление антител (анти-ВГD, анти-ВГD-IgM), иногда коррелирующее с исчезновением ВГD-РНК. Острый вирусный гепатит D может с большой долей вероятности рассматриваться как коинфекция, если в сыворотке пациентов одновременно обнаруживается высокий титр анти-НВе-IgM.

Суперинфекция ВГD у хронического носителя НВеАg ведет к укорочению инкубационного периода по сравнению с моноинфекцией ВГВ. В отличие от преходящего появления антител при коинфекции, при суперинфекции в сыворотке постоянно обнаруживаются анти-ВГD-IgM или ВГD-РНК как маркер репликации вируса при активной инфекции ВГD.

Определение анти-НВс-IgM имеет дифференциально-диагностическое значение и в случае суперинфекции. ВГD значительно подавляет синтез ВГВ, поэтому у больных с суперинфекцией анти-НВс-IgM не выявляются, или эти антитела обнаруживаются в очень низком титре.

В настоящее время появилась возможность определять ВГD-РНК с использованием гибридизации (нозерн блоттинг), а также с помощью ПЦР.

3.7. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Суперинфекцию дельта-антигеном у НВsAg-положительных лиц можно предполагать в первую очередь у носителей, у которых внезапно развился гепатит, обычно очень тяжелый. Риск заболеть вирусным гепатитом D подвержены пациенты, которым проводятся многочисленные трансфузии, больные гемофилией, пациенты отделений гемодиализа, наркоманы и гомосексуалисты (особенно если они долго являются носителями ВГВ).

В связи с этим возникновение острого гепатита В у пациентов этого круга должно наводить на мысль об острой суперинфекции ВГD.

При дифференциальной диагностике целесообразно также помнить о пока существующих эндемичных областях. В Центральной Европе к ним относятся главным образом южные области Италии.

3.8. ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропного лечения острого вирусного гепатита D не существует. В ряде случаев применяют такие же меры симптоматической терапии, как и при остром гепатите В. Применение интерферона при остром гепатите бесполезно.

3.9. ПРОФИЛАКТИКА

Общие меры профилактики вирусного гепатита D соответствуют таковым для предупреждения острого гепатита В.

Защитные (нейтрализующие) антитела вырабатываются против поверхностных антигенов вирионов. Как уже говорилось, поверхностные антигены ВГD идентичны поверхностным белкам ВГВ. Это означает, что для предупреждения инфекции ВГD приемлемы принципы, применяемые для иммунопрофилактики вирусного гепатита В.

До контакта с инфекцией следует рекомендовать активную защитную вакцинацию против гепатита В (см. соответствующий раздел). После контакта с инфекцией необходимо проводить защитную пассивно-активную вакцинацию.

Активная (или активно-пассивная) вакцинация защищает только против коинфекции ВГD. Если человек уже является носителем НВsAg, то применяемые меры иммунизации не способны защитить его от суперинфекции ВГD.

Хроническим носителям НВsAg не следует рекомендовать поездки в области, эндемичные по острому вирусному гепатиту D (например, в южную часть Италии), поскольку там высокая частота инфицированности ВГD сопряжена с большим риском заболевания.

3.10. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Вирусный гепатит D вызывается дефектным, но очень патогенным РНК-содержащим вирусом, нуждающимся дополнительно во вспомогательной функции ВГВ. Это означает, что за очень редким исключением (ситуация, возникающая после трансплантации) заболевание может развиваться только тогда, когда пациент либо одновременно инфицируется обоими вирусами, т.е. ВГД и ВГВ (коинфекция), либо, являясь хроническим носителем ВГВ, дополнительно инфицируется ВГД (суперинфекция).

В настоящее время заболевание встречается в Европе сравнительно редко и ограничивается группами риска, возникая в первую очередь у наркоманов и гомосексуалистов. В некоторых регионах земного шара (Южная Америка, Ближний Восток) могут наблюдаться эндемические случаи заболевания.

Клиническая картина заболевания определяется в значительной мере вариантом развития инфекции. При *коинфекции* течение заболевания чаще самоограничивается. При *суперинфекции* ВГД у HBsAg-положительного носителя самоизлечение встречается редко. В 85% случаев происходит хронизация заболевания. В 5% случаев возможно фульминантное течение болезни.

При соответствующем подозрении (анамнез!) и тяжелом клиническом течении острого HBsAg-положительного гепатита для подтверждения диагноза рекомендуется определение анти-ВГД-IgM или анти-ВГД. Высокий титр анти-НВс-IgM говорит в пользу коинфекции, низкий титр или отсутствие анти-НВс-IgM при одновременном обнаружении маркеров ВГД свидетельствует о суперинфекции носителя ВГВ.

Этиотропного лечения острого гепатита D не существует. Иммунопрофилактика, проводимая аналогично таковой при гепатите В, защищает от коинфекции ВГД, но не предохраняет от инфекции ВГД (суперинфекции) у HBsAg-положительного носителя.

4. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острый вирусный гепатит С (прежде обозначавшийся как гепатит ни-А ни-В) вызывается однонитчатым РНК-содержащим вирусом сферической формы размерами около 50 нм, геном которого ближе всего соответствует таковому флавовирусам. Молекулярно-биологические методы позволили идентифицировать ВГС и определить его характеристики. Недавно было получено также электронно-оптическое изображение ВГС.

4.2. ВГС И ЕГО ВАРИАНТЫ

4.2.1. СТРУКТУРА И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГС

В конце 80-х годов из плазмы искусственно инфицированных шимпанзе, больных хроническим гепатитом ни-А ни-В, удалось выделить геном ВГС. ВГС представляет собой однонитчатый РНК-содержащий вирус положительной полярности с длиной РНК примерно 9400 нуклеотидов.

Геном ВГС (рис. 19) состоит из 5'-некодирующего региона открытой считывающей системы с кодом для протеина-предшественника из 3000 аминокислот и 3'-некодирующего региона.

После протеолитического расщепления протеина-предшественника клеточными и вирус-кодированными протеазами возникают 3 структурообразующих протеина (см. рис. 19), а именно: протеин С (ядерный, core), Е1 и Е2 (протеины оболочки), а также неструктурные протеины NS2-NS5В.

Репликация вируса осуществляется путем транскрипции РНК-нити генома (+) в РНК-нить генома (-).

Следствием низкой транскрипционной точности ВГС-полимеразы является значительная вариабельность генома (как и у других РНК-содержащих вирусов). У инфицированных лиц происходит быстрая мутация ВГС, причем на уровне нуклеотидов регионов Е1 и Е2 наблюдается наиболее высокая частота мутаций. Эти данные указывают на то, что специфический регион протеина оболочки ВГС находится под особым иммунологическим селекционным давлением. Недавно у больных с агаммаглобулинемией, имеющих хроническую инфекцию ВГС, было обнаружено, что этот регион остается неизменным в течение 2,5 лет (факт, свидетельствующий о значении гуморального иммунного ответа).

Изложенное позволяет заключить, что хроническую инфекцию ВГС нужно понимать, с одной стороны, как состояние перманентной репликации вируса, а с другой — как активный, но недостаточный иммунный ответ. Следствием этого можно считать появление различных популяций ВГС и развитие структурных изменений печени разной выраженности.

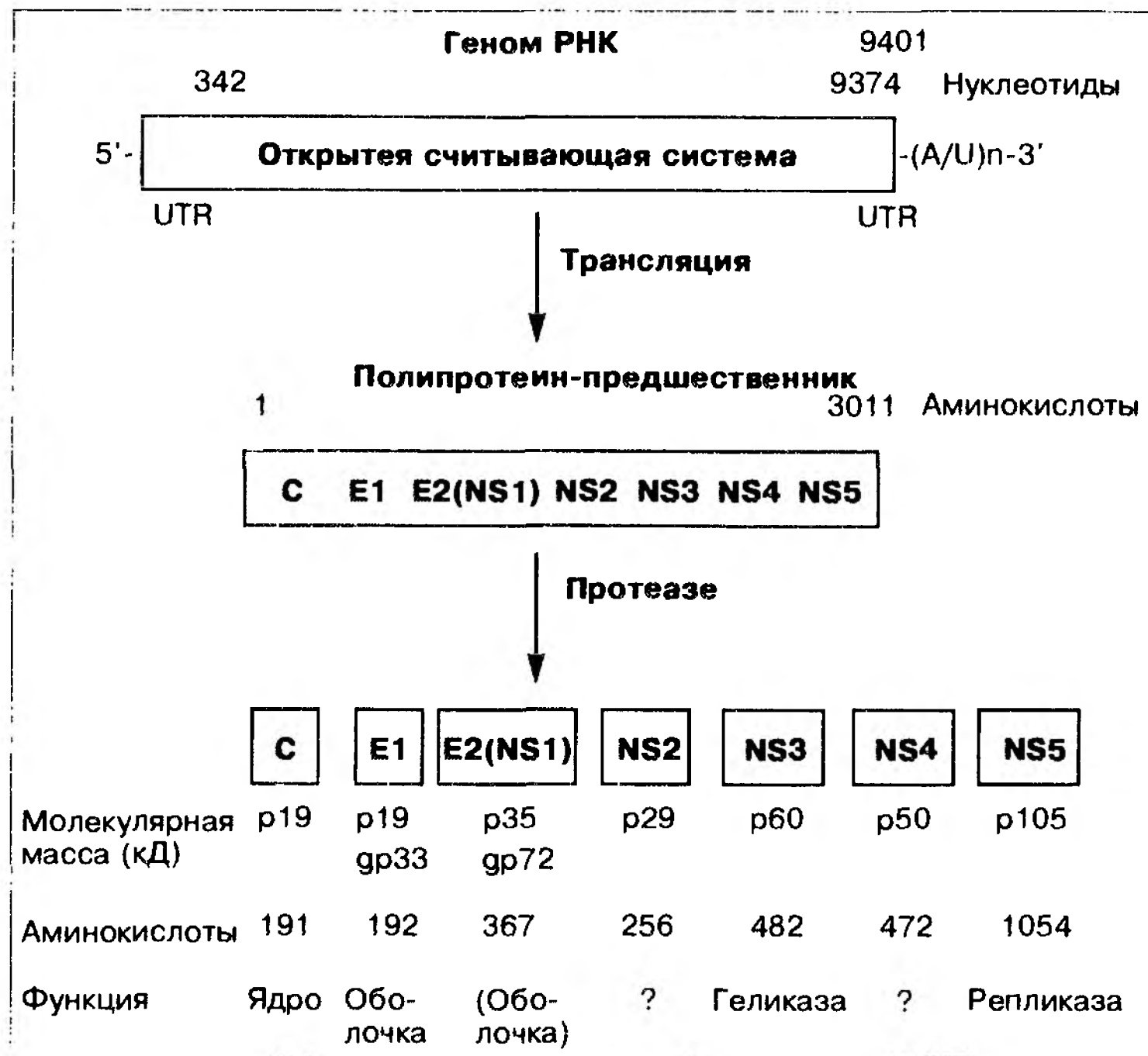


Рис. 19. Геном ВГС

Таким образом, ВГС циркулирует в организме человека как гетерогенная популяция родственных вирусов («ложных видов»); вид и степень виремии как отражение размножения и элиминации вируса остаются постоянными.

Генетическая вариабельность большинства РНК-содержащих вирусов (например, ВИЧ, вируса гриппа) может привести наряду с персистенцией изменений клеточного тропизма и к изменению чувствительности к противовирусным препаратам. Правда, клиническое значение «ложных видов» при острой и хронической инфекции ВГС остается не полностью выясненным. Высказывается мнение, что большее число «ложных видов» может ассоциироваться с большей выраженностью гепатита и более низкой чувствительностью к терапии ИФН.

Значительная вариабельность ВГС служит, по всей видимости, причиной того, что организм оказывается не в состоянии выработать длительный защитный иммунитет. Результатом этого становится персистенция вируса у многих больных («эффект иммунного ускользания»).

4.2.2. ГЕНОТИПЫ ВГС

Различные изоляты ВГС генетически гетерогенны. В настоящее время можно дифференцировать, по крайней мере, 6 различных генотипов (1–6) и несколько подтипов.

Генотипы имеют различия в последовательности нуклеотидов, затрагивающие более 30% протеинов оболочки. Внутри генотипов выделяют различные подтипы (а-с).

В чем заключается общее значение этих генотипов?

Сначала исходили из того, что генотипы ВГС генетически детерминированы. Это подтверждалось преобладанием в различных странах тех или иных видов выделенных генотипов вируса (рис. 20). Дальнейшие исследования показали, что определенные генотипы (1а–1б, 2, 3а) распространены во всем мире. Другие генотипы действительно встречаются преимущественно в конкретных странах (например, генотип 4 — в Египте).

В Германии чаще (более чем в 80% случаев) встречается генотип 1 (1а–1б); далее по частоте следуют генотип 2 и генотип 3а. Различные генотипы вируса могут выявляться у одного и того же пациента (обычно у больных гемофилией и пациентов, которым многократно проводились переливания крови и кровезаменителей).

Какое клиническое значение имеет вид генотипа?

На этот вопрос пока нет определенного ответа. Приводятся данные, согласно которым у пациентов, инфицированных генотипом 1б, по сравнению с больными, инфицированными другими генотипами, меньше эффективность терапии интерфероном (или комбинированной терапии ИФН и рибавирином) и быстрее прогрессирует поражение печени. В то же время множество работ указывают на то, что генотип сам по себе не определяет эффективности лечения. Как свидетельствуют эти исследования, главную роль в выраженности ответа на терапию ИФН играет не вид генотипа, а

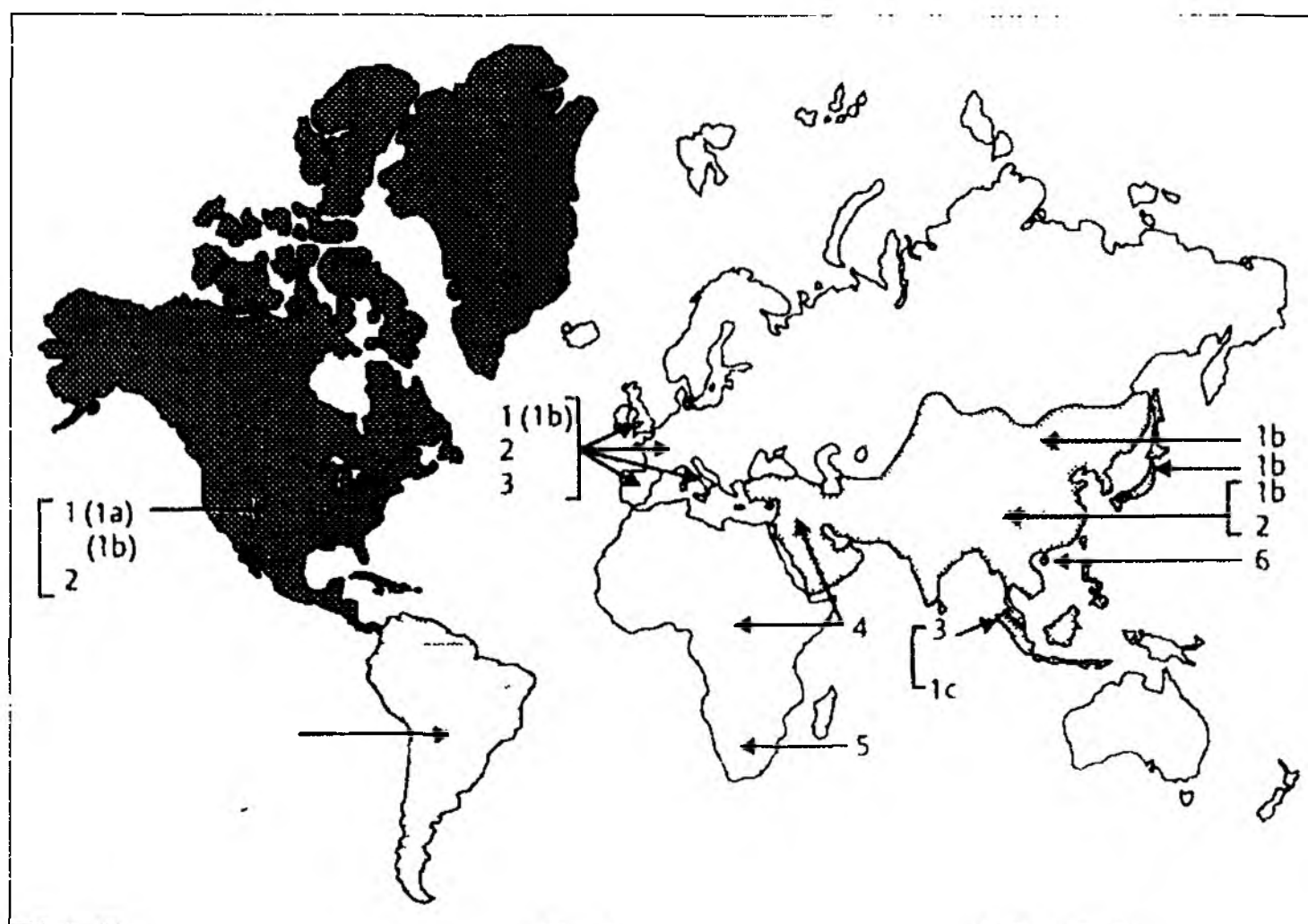


Рис. 20. Распределение определенных генотипов и подтипов ВГС в различных странах (по Chr. Brechot, Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41 — S6–21)

степень виремии. Необходимо подчеркнуть, что все выделенные в настоящее время генотипы потенциально способны вызвать тяжелые заболевания печени.

Применительно к практической медицине это означает, что наши знания недостаточны для того, чтобы связывать тяжесть заболевания с определенным видом генотипа и ставить показания к терапии ИФН в зависимости от наличия или отсутствия конкретного генотипа вируса. Можно также напомнить, что японские авторы недавно идентифицировали участок, располагающийся в регионе NS5A ВГС, который, по их мнению, определяет наличие или отсутствие чувствительности к ИФН (Interferon sensitivity determining region) (табл. 19). Данный вывод не был подтвержден в европейских исследованиях. На основании этого можно сделать заключение, что в настоящее время выделение того или иного генотипа вируса само по себе не может служить решающим фактором в определении показаний к интерферонотерапии. Мы сейчас отводим генотипированию в большей мере эпидемиологическое значение. Определение вида генотипа в повседневной клинической практике на сегодняшний день нам представляется излишним (см. также табл. 31).

4.3. ПАТОГЕНЕЗ

ВГС инфицирует человека и (в экспериментальных условиях) шимпанзе, обнаруживаясь не только в гепатоцитах, но и в гемопоэтических клетках.

Вопрос о том, может ли вирус активно реплицироваться в клетках крови, остается дискуссионным. Однако реинфицирование трансплантата печени у всех больных, имевших вирус до операции, косвенно указывает на то, что размножение вируса действительно может происходить вне ткани печени. Кроме того, можно назвать ряд заболеваний, не связанных с поражением печени (криоглобулинемия, поздняя кожная порфирия, гломерулонефрит), при которых наблюдается активная инфекция ВГС.

Отдельные звенья иммунопатогенеза инфекции ВГС остаются недостаточно изученными. Уже на раннем этапе инфекции обнаруживаются антитела против протеинов региона E1, E2, ядра (core) и NS3-NS4. Они используются для диагностики инфекции ВГС. Сама по себе инфекция ВГС

Таблица 19

**Участок ВГС, определяющий чувствительность к ИФН,
и влияние мутантов вируса на эффективность ИФН
(по Nekomoto et al. — N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334 — P. 77–81)**

	«Дикий» тип вируса ¹	Промежуточный тип	Мутанты ¹
Полная ремиссия	0% (0/30)	13% (5/38)	100% (16/16)
Концентрация ВГС-РНК перед началом лечения ²	4,7	4,0	0,5

¹ Обмен 0 или 4–11 AS в последовательности NS5A 2209–2248 (мутанты)

² в млн эквивалентов генома/мл

не приводит к формированию защитного иммунитета. В исследованиях на шимпанзе была показана возможность реинфицирования как тем же самым вирусом, так и генетически различными изолятами ВГС. Клинические наблюдения также свидетельствуют, что у больных (особенно при гемофилии) возможно множественное реинфицирование ВГС.

Прямое цитотоксическое действие вируса играет, по-видимому, скромную роль в патогенезе инфекции ВГС. Это подтверждается тем, что у многих больных с виремией выявляются очень незначительные гистологические изменения печени. Кроме того, у больных с иммуносупрессией степень виремии не коррелирует с выраженностью повреждений гепатоцитов и уровнем трансаминаз.

4.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота инфекции ВГС может существенно различаться в отдельных странах.

В Германии, например, антитела к ВГС обнаруживаются у 0,4–0,7% доноров. В странах Среднего Востока и некоторых странах Африки частота инфекции ВГС составляет 1–3%, а в ряде стран Центральной Африки она достигает 20%!

Рис. 21 отражает распространенность этой инфекции в группах риска. В табл. 20 показана частота инфекции ВГС по сравнению с частотой инфицирования ВГА и ВГВ. Мы исходим из того, что в Германии в настоящее время насчитывается около 500 000 хронических носителей ВГС.

4.5. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

4.5.1. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

Парентеральные пути передачи ВГС считаются классическими и изучены лучше всего. Сюда относят инфицирование при переливании зараженной

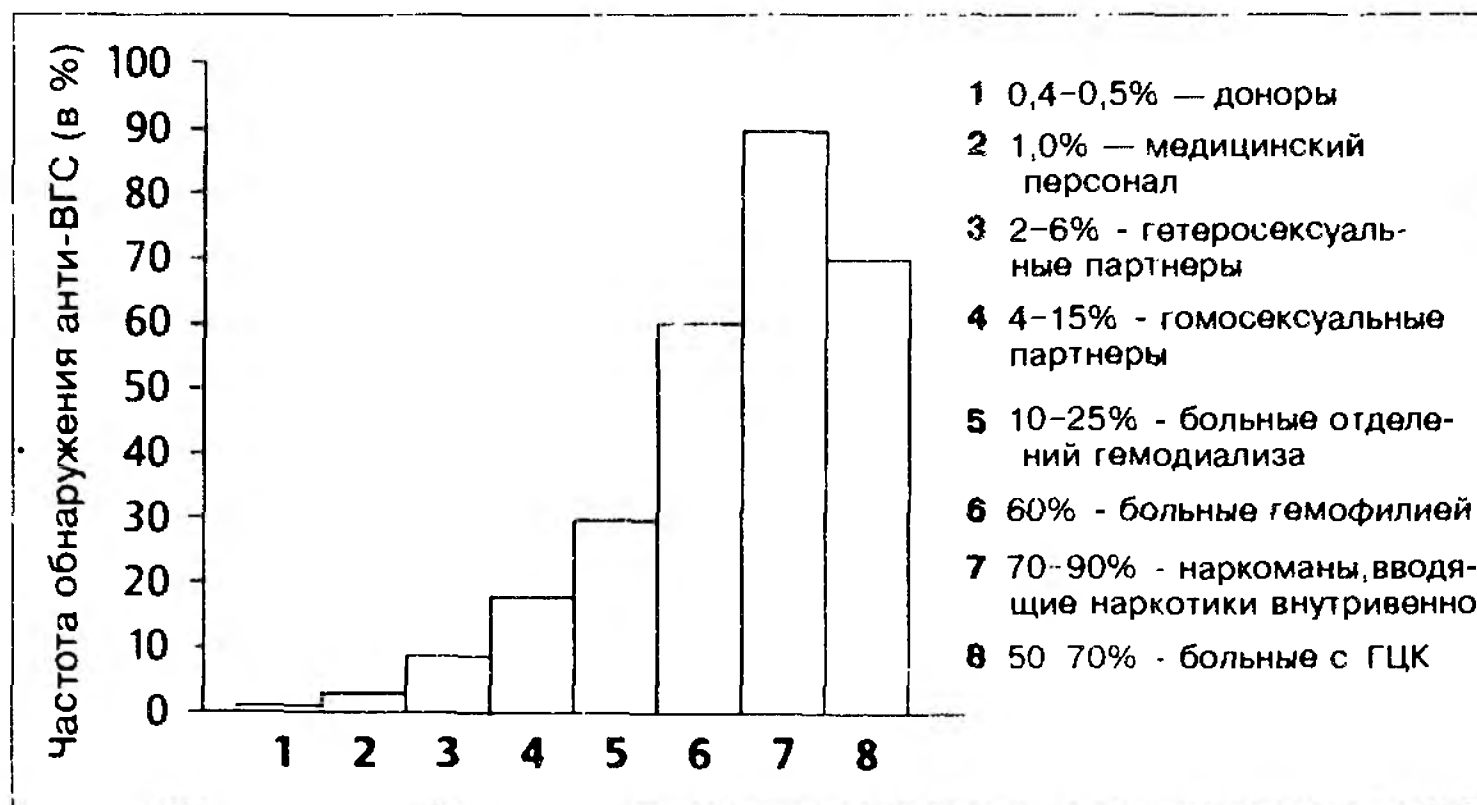


Рис. 21. Частота ВГС в Германии у лиц, относящихся к группам риска (по Т. Heintges, Z. Gastroenterol. — 1993. Suppl. 5. — P. 187)

Таблица 20

**Частота и распространенность вирусных гепатитов в Германии
(по данным Государственного федерального ведомства, Иститут Роберта Коха,
исследования проф. Илга)**

Германия	Новые случаи заболевания (частота в 1996 г.)	Вирусоносители (распространенность в 1996 г.)
Гепатит А	официально зарегистрировано 5000 по ориентировочным оценкам 25 000	
Гепатит В	официально зарегистрировано 6000 по ориентировочным оценкам 5000	400–600 000
Гепатит С	официально зарегистрировано 5000 по ориентировочным оценкам 5000	200–400 000

консервированной крови и ее продуктов (в частности, факторов свертывания), а также многократное использование инъекционных канюль. Повышают риск передачи вируса процедуры гемодиализа, нанесение татуировок, нарушение целостности кожи при инъекциях.

ПЕРЕДАЧА ВГС ЧЕРЕЗ КРОВЬ И ЕЕ ПРОДУКТЫ

На долю типичного «посттрансфузионного гепатита» в прежних исследованиях приходилось более 90% всех случаев гепатита ни-А ни-В.

Наблюдения конца 70-х годов, когда «гепатит с продолжительным инкубационным периодом» в результате гемотрансфузий служил основанием для предположения о существовании вируса (или нескольких вирусов) гепатита С, сейчас уже можно считать историей.

Наряду с кровью и ее продуктами ВГС может передаваться больным гипогаммаглобулинемией при введении контаминированного иммуноглобулина, вызывая тяжелое заболевание.

В результате законодательного введения обязательного тестирования всех переливаемых доз консервированной крови с применением тестов 2-го или 3-го поколений удалось достичь почти полного искоренения случаев посттрансфузионного гепатита С. Благодаря высокой чувствительности применяемых тестов риск посттрансфузионного гепатита в настоящее время почти не отличается от такового у лиц контрольной группы, не получающих никаких трансфузий, и составляет примерно 1 случай на 30 000–50 000 переливаемых доз крови. Сохраняющийся минимальный риск связан главным образом с возможным наличием у донора острого периода инфекции, который не диагностируется с помощью скрининговых методов обнаружения анти-ВГС.

До введения скрининговых исследований на ВГС продукты крови часто оказывались контаминированными и могли, таким образом, вызывать развитие гепатита. Профилактическое введение женщинам с резус-несовместимостью в послеродовом периоде анти-Д-антител, инфицированных ВГС,

приводило к значительным эпидемическим вспышкам гепатита, имевшего, правда, доброкачественное течение. Эту опасность в настоящее время также можно считать устраненной. Продукты плазмы, прошедшие обработку высокой температурой и/или химическую инактивацию, не являются инфицированными.

ШПРИЦЕВОЙ ГЕПАТИТ

Попадание инфицированной крови через нестерильные шприцы и иглы при инъекциях происходит достаточно часто. Работа японских авторов, проведенная в начале 90-х годов, показала, что такой путь передачи ВГС от ВГС-РНК-положительных лиц (81 человек) анти-ВГС-отрицательным реципиентам наблюдался в 10% случаев. Важно, что ни один из реципиентов, получивших анти-ВГС-положительную, но ВГС-РНК-отрицательную кровь, не заболел вирусным гепатитом С.

Как следует из данных, приведенных испанскими авторами, риск передачи инфекции ВГС с единичной случайной инъекцией, выполненной врачом или медсестрой, незначителен.

Наблюдение в течение 1 года за 81 человеком, которым была сделана такая инъекция, не выявило ни в одном случае возникновения гепатита или сероконверсии анти-ВГС.

Безусловно, важную роль играет низкая концентрация вируса в небольшой примеси крови. В общем и целом можно считать, что риск передачи ВГС таким путем намного ниже, чем риск развития гепатита В в случаях инъекций, выполненных шприцами и иглами, содержащими HBsAg-положительную или даже HBeAg-положительную кровь, который достигает 6–12% или даже почти 20%. Наряду с количеством введенной крови определенное значение имеют, возможно, и другие факторы, в частности, величина просвета иглы или канюли. Игла с узким просветом, используемая, например, при внутримышечных инъекциях, несет значительно меньший риск инфицирования по сравнению с канюлями, имеющими широкий просвет (например, канюли для длительного введения).

Важны клинические наблюдения, свидетельствующие об отсутствии риска заражения при контакте неповрежденных слизистых оболочек и кожи с инфицированной кровью.

НАРКОМАНЫ

Распространенность инфекции ВГС среди наркоманов очень высокая (см. рис. 21). Это, несомненно, связано с повторным использованием наркоманами одних и тех же (общих) игл (needle-sharing). Кроме того, у таких лиц отмечается высокая частота сочетанных инфекций (ВИЧ, ВГС). Указанный путь передачи представляет собой в настоящее время наибольшую опасность в распространении ВГС.

КРОВОСОСУЩИЕ НАСЕКОМЫЕ

В жарких странах, где распространенность ВГС высокая (см. выше), обсуждается передача ВГС через укусы насекомых.

По этому вопросу опубликовано очень немного работ. Более 50 различных видов moskitov переносчиков желтой лихорадки, лихорадки Денге или малярии заражались через специальную мембрану кровью, содержащей ВГС-РНК. Полученные результаты сравнивались с таковыми у moskitov контрольной группы, которым вводилась ВГС-РНК-отрицательная кровь. В ходе последующего препарирования moskitov определяли ВГС-РНК в содержимом головной части, брюшка и груди насекомых. Оказалось, что через 24 ч после заражения ВГС сохранялся в содержимом брюшка. Однако ни у одного насекомого не было обнаружено ВГС-РНК в грудной части. Авторы сделали вывод, что moskity не могут рассматриваться как потенциальные переносчики ВГС.

БОЛЬНЫЕ ОТДЕЛЕНИЙ ГЕМОДИАЛИЗА

Больные, находящиеся на лечении в отделениях гемодиализа, инфицированы ВГС значительно чаще, чем лица контрольной группы. У таких пациентов отмечается иммуносупрессия, которая подтверждается достаточно редким повышением уровня трансаминаз. Об инфекции ВГС в таких случаях можно судить на основании обнаружения ВГС-РНК в сыворотке, часто при отсутствии (!) анти-ВГС.

Последнее обстоятельство делает целесообразным проведение дорогостоящего и достаточно уязвимого теста для выявления ВГС-РНК (с помощью полимеразной цепной реакции) даже при нормальном уровне трансаминаз и отсутствии анти-ВГС в сыворотке.

Риск инфицирования больных отделений гемодиализа оказывается прямо пропорциональным длительности применения этого метода лечения и частоте сеансов гемодиализа. Иначе выглядит ситуация у больных с почечной недостаточностью, в лечении которых используется перитонеальный диализ. Риск передачи инфекции ВГС таким пациентам можно считать низким.

Больные, получавшие на начальном этапе лечения сеансы гемодиализа, часто бывают инфицированными после трансплантации печени. Вопрос о способности длительно присутствующего ВГС повышать летальность больных без трансплантации остается спорным. Большинство авторов дают на него отрицательный ответ.

4.5.2. НЕПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

ПЕРЕДАЧА ПРИ ПОЛОВЫХ КОНТАКТАХ

Роль половых контактов в передаче ВГС, в отличие от ВГВ, представляется достаточно скромной. Тем не менее можно понять обеспокоенность многих пациентов, которые спрашивают врача о возможности передачи ВГС своим половым партнерам, а также распространения этой инфекции среди членов семьи.

Гетеросексуальную передачу инфекции ВГС при моногамных отношениях следует считать редкой. Частота обнаружения анти-ВГС у половых партнеров больных с хроническим гепатитом С составляет около 0–7% (если у партнера нет других факторов риска, например, наркомании).

Часто цитируют исследование японских авторов на материале 154 больных, в котором был сделан вывод о временной зависимости инфицирования

половых партнеров. Однако приведенные данные не получили подтверждения в других работах.

Исследование, выполненное в Голландии (стране с низкой частотой инфекции ВГС), показало, что ни у одного из 50 половых партнеров, практиковавших половые контакты без соответствующей защиты, на протяжении 13 лет не было инфекции ВГС. Ни один из пациентов-мужчин, больных гемофилией, не передал за это время ВГС своей жене.

Работа, выполненная в Тайване (стране с заметно более высокой частотой инфекции ВГС по сравнению с Голландией), показала, что частота выявления анти-ВГС при очень длительном периоде наблюдения (более 20 лет) существенно превышала таковую при продолжительности наблюдения менее 20 лет (соответственно 22 и 6%). Авторы подчеркнули, что инфицированные в этот период лица по сравнению с неинфицированными чаще практиковали незащищенный секс и чаще пользовались общими зубными щетками.

Таким образом, значение половых контактов в передаче ВГС в гетеросексуальных моногамных парах можно считать небольшим. Не должно вызывать большого удивления отсутствие ВГС-РНК во влагалищном секрете, кале, моче, а также сперме инфицированных.

Частота выявления анти-ВГС у проституток выше, чем у моногамных партнеров. Так, частота обнаружения анти-ВГС у проституток составила 10,1%, тогда как у женщин контрольной группы (доноры) — лишь 0,8%. При этом у 73% анти-ВГС-положительных проституток определялась активная репликация вируса. Отмечена также четкая корреляция между частотой выявления инфекции ВГС и длительностью занятия проституцией (как независимый фактор риска). Недостаточно ясно, в какой мере другие факторы риска (например, внутривенное применение наркотиков) способны дополнительно повышать частоту инфицирования.

В случаях инфицирования половым путем вирус чаще передается от мужчины женщине и реже наоборот.

Многие авторы отмечали, что частота выявления антител к ВГС у гетеросексуальных партнеров заметно возрастает при одновременном присутствии ВИЧ в крови.

Частота обнаружения анти-ВГС у мужчин-гомосексуалистов колеблется в пределах от 1 до 5%.

В заключение отметим, что вероятность передачи ВГС половым путем составляет около 5% (для сравнения: вероятность передачи ВИЧ половым путем достигает 10–15%, ВГВ — 30%).

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВГС ВНУТРИ СЕМЬИ

Риск распространения ВГС среди членов семьи, не являющихся половыми партнерами инфицированного, чрезвычайно низок. В Германии этот риск не отличается от такового в общей популяции.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ

Перинатальный (или вертикальный) путь передачи ВГС от инфицированной матери ребенку представляет собой чрезвычайно важную проблему

практической медицины (особенно с учетом аналогичной проблемы у больных с инфекцией ВГВ). Известно, что HBsAg-положительная и (что еще более важно) HBeAg-положительная мать почти всегда передает вирус своему ребенку. К счастью, при инфекции ВГС ситуация складывается по-другому.

24 ребенка, родившихся от 23 анти-ВГС-положительных матерей и прослеженных на протяжении более 1 года после рождения, оставались ВГС-РНК-отрицательными, т.е. неинфицированными. Однако у всех детей обнаруживались антитела к ВГС (результат пассивной передачи).

Возможно, что слабая способность ВГС передаваться вертикальным путем в значительной мере связана с выраженностью виремии у матери. У матерей, у которых в сыворотке обнаруживается менее 10^6 эквивалентов генома/мл, вертикальной передачи вируса не происходит. Напротив, если виремия у матерей превышает 10^6 эквивалентов генома/мл, то у трети всех детей будет обнаруживаться ВГС.

Возникает вопрос: можно ли среди беременных, инфицированных ВГС, выделить женщин с повышенным риском передачи вируса новорожденному?

В настоящее время опубликованы результаты более 10 исследований, которые показали, что у ВИЧ-положительных матерей концентрация ВГС в сыворотке крови существенно выше, чем у ВИЧ-отрицательных. В первом случае примерно 20% ВИЧ-положительных беременных передают ВГС новорожденным. Напротив, вероятность передачи новорожденному ВГС от ВИЧ-отрицательной матери (даже с учетом активной репликации вируса, пусть и невысокой) оказывается значительно более низкой (около 5%). Недавно опубликованные результаты исследований итальянских авторов у 94 ВИЧ-отрицательных матерей вообще свидетельствовали об отсутствии передачи ВГС ребенку.

Таким образом, в группу риска в отношении передачи ВГС новорожденным входят ВИЧ-инфицированные матери, а также матери, имеющие одновременно признаки иммуносупрессии. Вероятность вертикальной передачи ВГС у других женщин, особенно в сравнении с женщинами, инфицированными ВГВ, оказывается небольшой.

Может ли мать, инфицированная ВГС, кормить грудью?

Известно, что кормление грудью имеет большое значение для детей грудного возраста, родившихся преждевременно и с недостаточной массой тела, особенно в плане их защиты от инфекций.

Результаты прежних исследований, касавшихся возможной передачи ВГС через материнское молоко, противоречивы.

Представляет интерес недавно опубликованная работа, выполненная в Азии, на материале 15 анти-ВГС-положительных и ВГС-РНК-положительных матерей, из которых 11 кормили грудью своих детей. Ни у одного ребенка в конце наблюдения продолжительностью 1 год не было обнаружено ВГС-РНК или анти-ВГС в сыворотке.

Таким образом, можно заключить, что передача ВГС от матери ребенку при отсутствии факторов риска (иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция) представляет собой большую редкость. Все сказанное не дает нам основания

рекомендовать анти-ВГС-положительным матерям воздерживаться от кормления своих детей грудью.

Можно ли разрешить беременность женщинам с хронической инфекцией ВГС?

Многие молодые женщины обеспокоены не только вопросом о том, могут ли они во время беременности инфицировать своего ребенка ВГС (см. выше), но и тем, не скажется ли отрицательно беременность на течении у них хронической инфекции ВГС.

Данных, которые позволили бы ответить на эти вопросы, накоплено пока не очень много. Однако точки зрения различных авторов совпадают в том, что у молодых беременных, страдающих хроническим гепатитом С без перехода в далеко зашедшие стадии цирроза печени, течение беременности, по всей вероятности, будет достаточно спокойным. Примечательно, что у многих таких женщин на фоне беременности происходит даже нормализация активности трансаминаз, которая, однако, возвращается к исходным значениям после родоразрешения.

Таким образом, ни течение заболевания у женщин, ни состояние новорожденного не дают нам достаточных оснований убеждать молодых женщин, инфицированных ВГС, отказываться от беременности.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ПЕРЕДАЧА ВГС

Распространенность ВГС среди медицинского персонала значительно колеблется в отдельных странах. В общем, ее следует считать более высокой (1,5%) по сравнению с распространенностью в общей популяции (0,30–0,4%).

Среди медицинского персонала стационаров распространенность ВГС оказывается существенно выше у тех, кто контактирует с потенциально инфицированной кровью, а также у врачей, выполняющих инвазивные манипуляции. Одновременно выявляется корреляция между распространенностью ВГС, с одной стороны, и длительностью врачебной деятельности и возрастом — с другой. Описана возможность передачи ВГС больному от инфицированного хирурга.

Как уже отмечалось, инвазивные манипуляции связаны с возрастанием риска инфицирования ВГС. Это относится и к случаям (к счастью, редким) инфицирования больного ВГС во время колоноскопии. Исключение возможного инфицирования при таких исследованиях обеспечивается прежде всего тщательной дезинфекцией биопсионного канала эндоскопа. В тех лечебных учреждениях, где строго выполняются правила дезинфекции, подобный путь передачи вируса отсутствует.

Как часто передается ВГС от больного больному?

Инфекция ВГС представляет собой определенную проблему и для больных онкологических отделений. После того как уменьшилась опасность передачи ВГС через инфицированную консервированную кровь (см. выше), шведские авторы провели исследование, включавшее в себя 37 больных со злокачественными новообразованиями и одновременно с инфекцией ВГС. Тщательный поиск пути их возможного инфицирования показал отсутствие

корреляции с переливаниями крови. Путь передачи ВГС у этих пациентов достоверно не установлен. Более высокая частота инфекции ВГС у больных злокачественными опухолями, имеющих иммуносупрессию, дала основание предположить у этих пациентов неизвестный (чрескожный?) путь передачи вируса.

Данное исследование, проведенное у больных с иммуносупрессией, подтвердило, что гигиенические предписания должны соблюдаться самым тщательным образом, в первую очередь именно в онкологических отделениях, а также в педиатрических отделениях и отделениях гемодиализа.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ, КУРЕНИЕ И ИНФЕКЦИЯ ВГС

У больных хроническим алкоголизмом частота инфекции ВГС значительно повышена. Из 800 подобных пациентов антитела к ВГС были обнаружены в 16% случаев.

Продолжающееся злоупотребление алкоголем и персистирование инфекции ВГС представляют собой взаимоотягощающие факторы в отношении риска тяжелого поражения печени вплоть до гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 22).

Аналогично ситуации, складывающейся с носителями ВГВ, указанное обстоятельство обуславливает важность соответствующей работы с этими лицами (к сожалению, часто бесполезной) по разъяснению особой опасности подобного сочетания факторов.

Причины столь высокой частоты ВГС у лиц с хроническим алкоголизмом остаются недостаточно ясными. Обсуждается возможное значение снижения иммунных свойств организма, обусловленного хроническим алкоголизмом.

Quis bibit, fumat («кто пьет, тот и курит») — даже если эта фраза не всегда справедлива, злостное курение также способно вызвать более тяжелые (по сравнению с некурящими) поражения печени (рис. 23), вплоть до развития ГЦК.

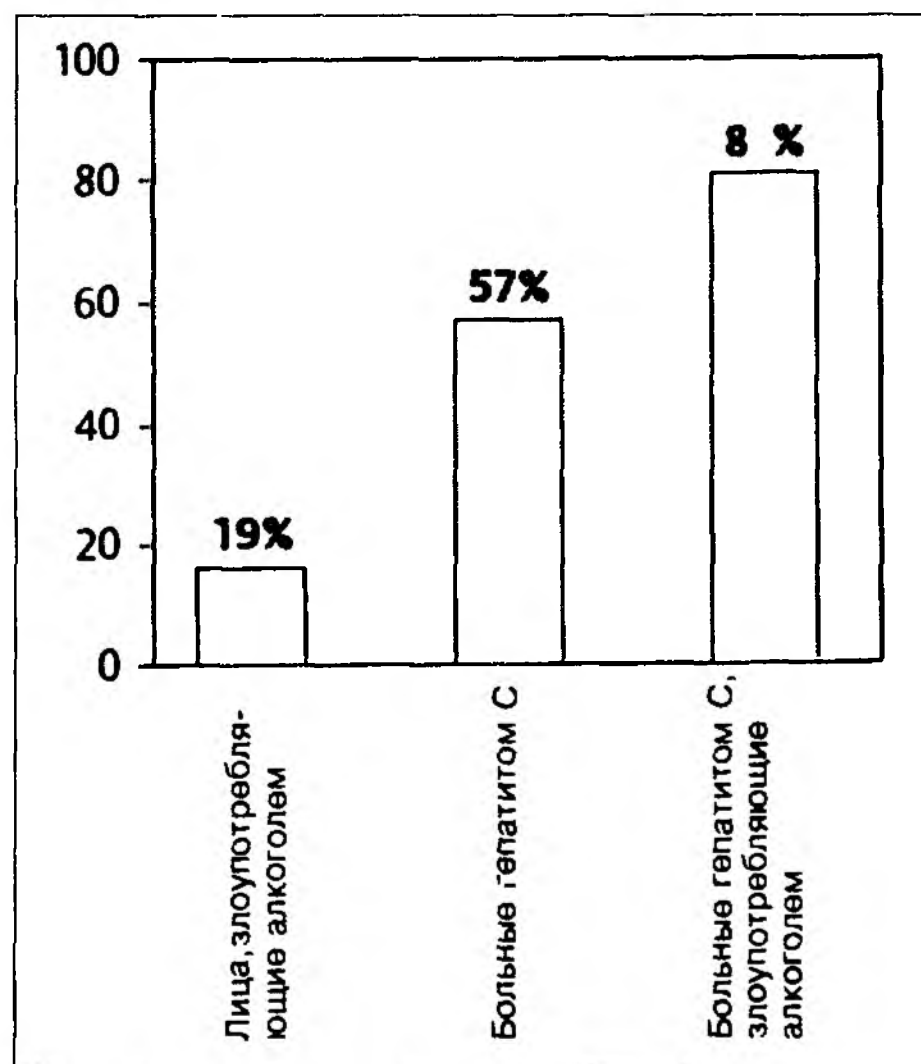


Рис. 22. Злоупотребление алкоголем и частота развития ГЦК у больных манифестным циррозом печени в течение 10-летнего наблюдения (по М. Yamaouchi et al., Am. J. Gastroenterol. — 1993 — Vol. 88 — P. 39–43)

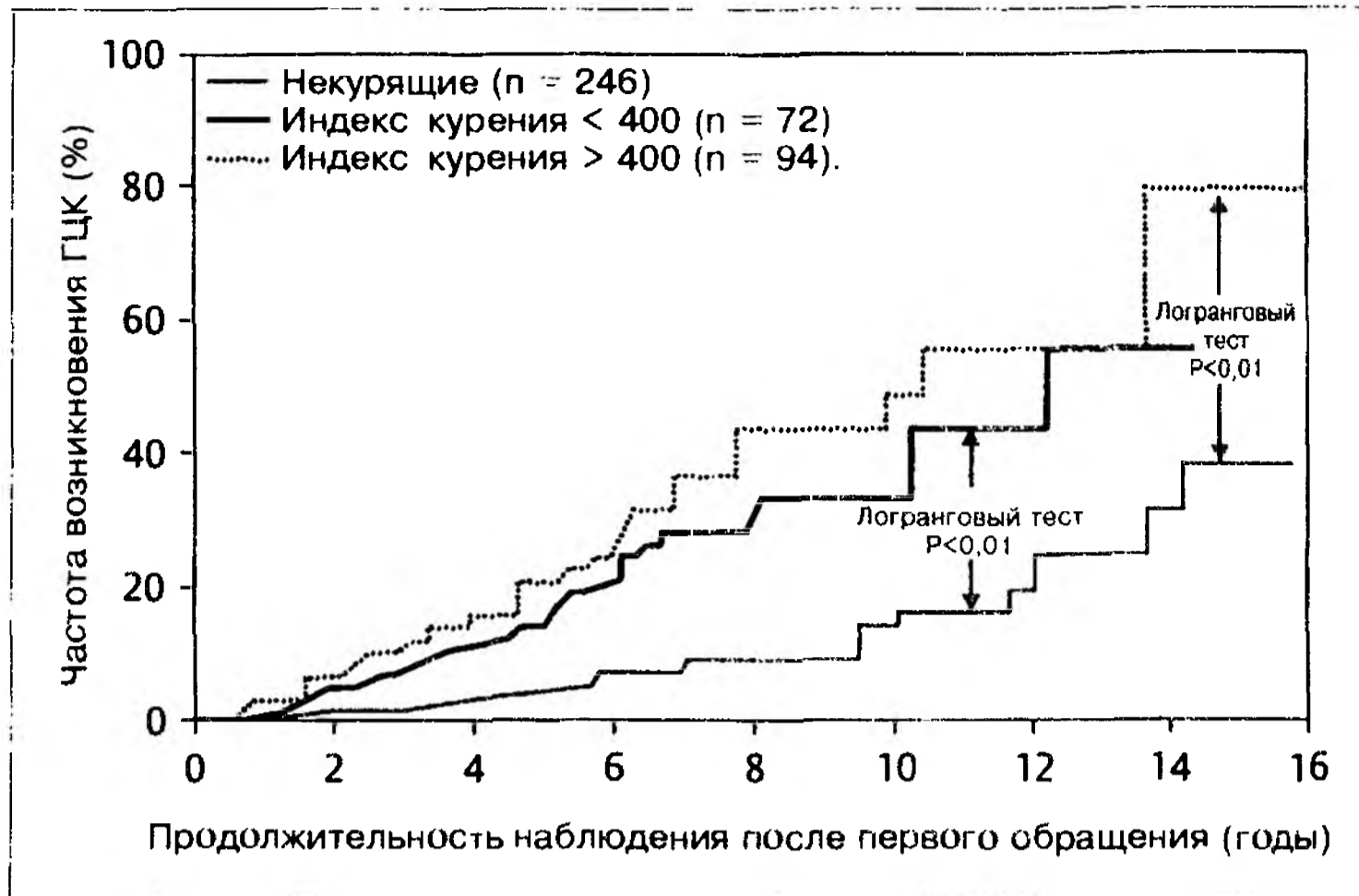


Рис. 23. Влияние курения на течение хронического гепатита С и риск развития ГЦК (по T.Chibs et al., J. Gastroenterol — 1996. — Vol. 91 — P. 1195)

Данные о частоте инфекции ВГС у лиц, которые только курят, но не употребляют алкоголь, пока отсутствуют. Механизмы потенцирующего влияния курения (равно как и алкоголя) на токсическое действие вируса остаются неизвестными. Значение других факторов рассматривается в главе 2.4.

4.5.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ПЕРЕДАЧА ВГС

Вирусы нередко вызывают поражения печени после трансплантации органов. Вне зависимости от вида трансплантации ВГС обнаруживается у реципиентов особенно часто, если используются органы ВГС-РНК-положительных доноров. Инфекция ВГС принимает у таких реципиентов хроническое течение. Хорошо изучен риск передачи ВГС при трансплантации почек. Несмотря на то, что у таких больных отмечалась активная репликация ВГС, ни один из пациентов за время дальнейшего наблюдения (в среднем в течение 2 лет) не умер от последствий гепатита. У них отсутствовали признаки быстро прогрессирующего цирроза печени и фульминантного гепатита.

Поскольку почти все реципиенты, которым пересаживаются органы анти-ВГС-положительных доноров, инфицируются ВГС, а потребность в органах для трансплантации по-прежнему велика, вновь обсуждается допустимость трансплантации органов, взятых у анти-НСV-положительных доноров, но только тогда, когда реципиент является ВГС-РНК-положительным.

Описана также возможность передачи ВГС при трансплантации костного мозга. Напротив, риск передачи ВГС при пересадке гомотрансплантата клапанов сердца, неваскуляризованного трансплантата костного мозга и роговицы оказывается небольшим, что, вероятно, связано с низкой концентрацией вируса в этих тканях, а также с возможной инактивацией вируса на разных этапах операции.

В настоящее время проводятся различные исследования с целью установить, влияют ли определенные подтипы ВГС на клиническое течение этой инфекции в посттрансплантационном периоде.

4.5.4. «СПОРАДИЧЕСКИЙ» ГЕПАТИТ С

Почти у 40% больных хроническим гепатитом С не удается точно установить путь инфицирования. В таких случаях используют термин «спорадический» гепатит.

Недавно были опубликованы результаты французских авторов, обследовавших более 6000 человек. Анти-ВГС были выявлены у 1,15%. Отмечена обратная корреляция между частотой обнаружения анти-ВГС и социально-экономическим уровнем обследованных. Многовариантный анализ показал достоверную связь частоты инфицирования ВГС не только с наркоманией и предшествующими трансфузиями, но и с уровнем безработицы. В этом исследовании, как и в аналогичной работе американских авторов, почти у 40% лиц, инфицированных ВГС, не удалось установить путь передачи вируса.

Полагают, что из 600 000 носителей ВГС, проживающих во Франции, примерно у 200 000 инфицирование произошло в результате переливаний крови или внутривенного введения наркотиков. По меньшей мере у 200 000 инфицированных путь передачи вируса остался неизвестным. Правда, не уточнено, как часто у этих больных «спорадическим» гепатитом С задействован чрескожный путь передачи (в частности, в Японии): нанесение татуировки; однократное или очень непродолжительное внутривенное введение наркотиков; использование общих зубных щеток; передача вируса во время бритья в парикмахерской (у 38% парикмахеров Сицилии, которые для бритья своих клиентов и самих себя используют один и тот же бритвенный прибор, выявляются антитела к ВГС!). Многообразие подобных факторов (к ним можно добавить иглоукалывание, многократное использование инъекционных канюль, например, при очередных вакцинациях и др.) дает основание предположить, что в качестве путей инфицирования могут выступать такие моменты, на которых не акцентируется внимание больных при расспросе, и которые сами больные, естественно, также упускают из виду. Экспериментальные исследования на 85 шимпанзе также показали, что пути передачи, не связанные с чрескожным проникновением вируса (включая половые контакты и перинатальное заражение), не играют существенной роли в инфицировании ВГС.

Может ли произойти инфицирование ВГС при укусе человеком?

Выяснение взаимоотношений во время застолья, принимающее в некоторых регионах эндемический характер (например, во время «праздников осени») и сопровождающееся потасовками, не ведет к повышению риска инфицирования ВГС. Иначе обстоит дело в Австралии, где внимательный гепатолог документированно представил, безусловно, очень редкий путь инфицирования ВГС (табл. 21).

**Описанный в Австралии случай передачи ВГС при укусе человека
(по G.M.Dusheiko et al. — Lancet. — 1990)**

«35-летний, одинокий, гетеросексуальный, анти-НВс-отрицательный, не употребляющий наркотиков, «красноколесный» велосипедист (курьер) был укушен мужчиной во время драки, произошедшей в Сиднее в апреле 1989 г. В июне 1989 г. он заболел острой безжелтушной формой гепатита (ГПТ > 1000). Были выявлены антитела к ВГС. Его подруга осталась анти-ВГС-отрицательной. Острый гепатит перешел в гистологически подтвержденную хроническую форму. Было начато лечение ИФН».

4.6. КЛИНИКА

Клиническая картина острого гепатита С не отличается от острого вирусного гепатита другой этиологии. Наиболее характерные симптомы заболевания, появляющиеся после инкубационного периода продолжительностью 6–12 нед (в среднем 8,4 нед), включают в себя тошноту, рвоту, боли в правом подреберье, потемнение мочи и желтуху.

Необходимо отметить, что желтуха и другие клинические симптомы заболевания наблюдаются лишь у 20% больных. Этим объясняется сравнительная редкость диагноза «острый гепатит С».

Клиническое течение острого гепатита С обычно бывает легким. Повышение трансаминаз более 600 ЕД/л отмечается только в отдельных случаях. Описана возможность фульминантного течения гепатита С (табл. 22), но оно встречается чрезвычайно редко (в частности, в странах Дальнего Востока) и, как правило, сопровождается коинфекцией ВГВ и ВГА.

Таблица 22

Роль ВГС в развитии фульминантного гепатита С в различных странах земного шара

	Число больных (n)	Серологические маркеры гепатита В	Частота обнаружения ВГС-РНК (в %)
Франция			
Feray et al. 1994	23	НВsAg-отрицательный («спорадический») (1/23 ВГВ-ДНК-положительный)	0%
	17	НВsAg-положительный (10/17 ВГВ-ДНК-положительный)	45% (Коинфекция или суперинфекция?)
Азия			
Chu et al. 1994	11	НВsAg-отрицательный	45%
	19	НВsAg-положительный	32%
США			
Fargci et al. 1994	3	ВГВ-ДНК-отрицательный (PCR)	100% ¹

¹ Генотип 1a*, 1b, 2a

* Экспериментально передается шимпанзе. Вызывает необычно тяжелое течение острого гепатита С (АЛТ 744 ЕД/л), самоограничивающийся

Продолжительность острого гепатита С составляет обычно 6–12 нед. Легкое течение острого гепатита С и редкость фульминантных форм заболевания указывают на то, что главная проблема инфекции ВГС связана с ее хронизацией. Частота хронизации острой инфекции ВГС, оцениваемая по повышению уровня ГПТ и обнаружению ВГС-РНК, колеблется в пределах от 62 до 100% (табл. 23).

Таблица 23

Частота хронизации острого вирусного гепатита С (по М. Colombo, 1996)

Год	Путь инфицирования	Число больных (n)	Повышение ГПТ	Обнаружение ВГС-РНК
1991	Трансфузионный	41	78%	82%
1992	Спорадический	106	62%	100%
1994	Трансфузионный	16	63%	100%
1994	Трансфузионный	17	62%	87%
1995	Трансфузионный	41	77%	90%

4.7. ДИАГНОСТИКА

4.7.1. ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика серологических показателей при типичном течении острого гепатита С представлена на рис. 24. Еще до возникновения клинических симптомов (если они вообще появляются) в сыворотке крови обнаруживается ВГС-РНК (через 1–2 нед после инфицирования). Затем повышается уровень трансаминаз, после чего, наконец, у части больных развертываются клинические симптомы заболевания. Примерно через 6 нед после инфицирования в сыворотке начинают определяться анти-ВГС.

В настоящее время для диагностики инфекции ВГС предложено множество серологических тестов. Это иммуноферментные методы (ELISA),

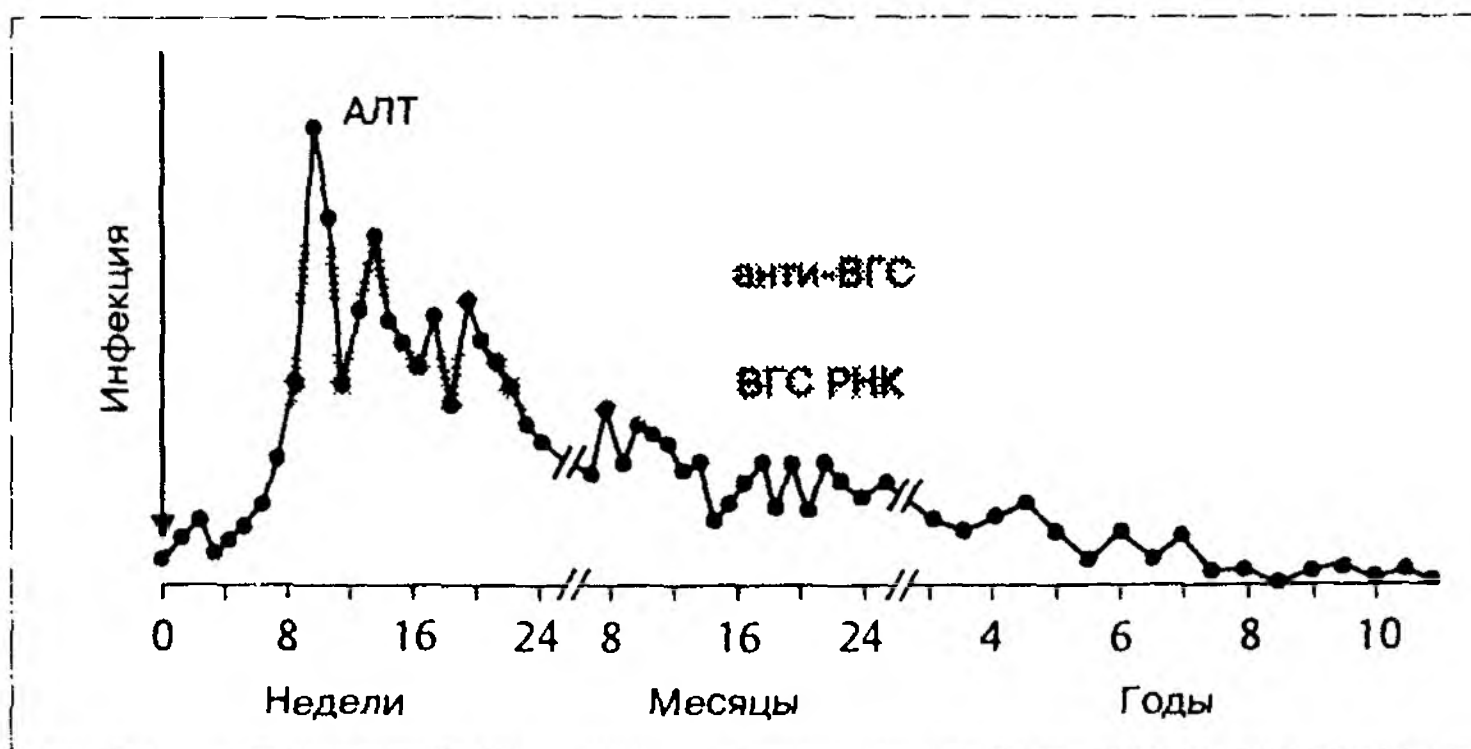


Рис. 24. Течение острого гепатита С с переходом в хроническую стадию (по Н.Е. Blum, К.Р. Meier, W. Gerok, 1995)

содержащие ВГС-антигены ядерного и неструктурного генов, рекомбинантный иммуноблоттест (RIBA), подтверждающий положительные результаты ELISA-теста, и прямые методы обнаружения ВГС-специфичной-РНК с помощью обратной транскрипции и ПЦР.

ELISA-тесты 2-го и 3-го поколений (последний дополнен рекомбинантными протеинами региона NS5) хорошо воспроизводимы, автоматизируемы и имеют доступные цены, в связи с чем они могут рассматриваться как скрининговые тесты. RIBA-тест используется как дополнительный метод.

Чувствительность ELISA-теста 2-го поколения составляет 92–95%. Он считается стандартным поисковым тестом. Это означает, что при отрицательных результатах исследования крови на анти-ВГС можно почти полностью (за редкими исключениями) отвергнуть диагноз острой инфекции ВГС. К исключениям относятся очень ранние случаи острого гепатита С с еще нормальным уровнем трансаминаз, которые на сегодняшний день могут диагностироваться только посредством определения ВГС-РНК или, что еще лучше (и дешевле), с помощью повторного исследования трансаминаз и повторного в процессе заболевания определения анти-ВГС ELISA-тестом.

Рис. 24 также наглядно показывает, что для надежного и сравнительно дешевого подтверждения у больного с клиническими и лабораторными признаками заболевания печени (например, с соответствующими симптомами, повышением активности ГПТ) диагноза вирусного гепатита С достаточно определения анти-ВГС с помощью одного теста (ELISA).

Поскольку уровень трансаминаз при остром гепатите может заметно колебаться, однократного исследования их активности может быть недостаточно. У некоторых больных в связи с этим возникает необходимость повторного определения уровня ГПТ.

Иммунофлуоресцентный тест диагностики инфекции ВГС (FEIA)

Как уже говорилось, диагноз инфекции ВГС устанавливается прежде всего на основании исследования антител в сыворотке.

Недавно появилась возможность определять протеин ядра ВГС с помощью простого, но очень чувствительного иммунофлуоресцентного теста [Tamaka T., Lau J.Y.N., Mizokami M., Orito E., Tanaka E., Kiyosawa K., Yasui K., Ohta Y., Hasegawa A., Tanaka S., Kohara M.: Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J. Hepatol.* 1995, — Vol. 23, — P. 742–745]. Пороговые значения виремии, обнаруживаемые FEIA, составляют $1 \cdot 10^4$ – $1 \cdot 10^5$ копий эквивалентов РНК/мл. Отмечена хорошая корреляция между обнаружением протеина ядра и результатами исследования вДНК.

При применении данного метода протеин ядра ВГС выявляется у 81% больных с инфекцией ВГС. Результаты этого теста всегда остаются отрицательными у здоровых лиц и больных гепатитом, не связанным с ВГС.

Тест прост, проводится быстро (время измерения составляет 3 ч) и отличается высокой чувствительностью.

Таким образом, мы получили в свое распоряжение метод, который в качестве обычного диагностического теста может быть применен во многих лабораториях. Опыт показал, что этот тест можно использовать не только

в качестве поискового диагностического метода для непосредственного определения активной репликации вируса, но и в качестве контроля результатов противовирусного лечения. Можно также надеяться, что активное внедрение данного метода в клиническую практику позволит закрыть «окна» в диагностике острой инфекции ВГС.

Определение ВГС-РНК с помощью ПЦР

На рис. 24 отчетливо видно, что благодаря определению ВГС-РНК (с помощью ПЦР) можно обнаружить «диагностическое окно», которое образуется с момента инфицирования до первого появления анти-ВГС в крови.

ПЦР отличается гениальной простотой. В принципиальном плане это процесс, состоящий из 3 повторяющихся этапов.

1-й этап включает в себя денатурирование двойной нити ДНК с помощью нагревания. На 2-ом этапе происходит присоединение специфических нуклеотидов, в избытке добавляемых к полученной смеси и обозначаемых как «праймер», к разделенным комплементарным основаниям определенного участка гена. Таким образом, в этих участках ДНК вновь становится двунитчатой. На 3-ем этапе ДНК-полимераза распознает этот короткий двунитчатый участок, расценивает его как «сигнал к старту» и с помощью достраивания отдельных нуклеотидов комплементарно удлиняет праймер до двунитчатого.

Таким образом, после окончания 3-го этапа (что равносильно завершению 1-го цикла ПЦР) происходит удвоение ДНК между двумя праймерами. Такие циклы автоматически многократно повторяются. Это ведет к экспоненциальной амплификации исходной ДНК, ограниченной специфическими олигонуклеотидами (праймером). Выбранный участок генома, обозначаемый как конечная последовательность или эквивалент генома, умножается с помощью ПЦР с высокой чувствительностью. При исходной одной копии к концу 1-го цикла возникают 2 копии, к концу 2-го цикла — 4 копии, к концу 3-го цикла — 8 копий конечной последовательности. Через 30 циклов число копий достигает 1 млрд.!

Этот гениально простой метод амплификации гена, при котором умножается специфичный короткий участок ДНК из нескольких сотен нуклеотидов, однако, весьма уязвим.

Существенную проблему для этого высокочувствительного метода создает загрязнение материалом проведенных прежде реакций. Так, ПЦР может дать ложноположительные результаты, если несколько молекул амплификата загрязняют соответствующие химические вещества (буфер). В каждом случае наряду с проведением положительного контрольного исследования необходимо и проведение как минимум двух отрицательных контрольных исследований. Определенное значение имеет и пространственное разделение рабочих процессов.

Уязвимость этого метода (табл. 24) и его высокая стоимость в случаях повышенного уровня трансаминаз, но при отрицательных результатах определения анти-ВГС заставляют провести сначала повторное исследование активности трансаминаз и наличия анти-ВГС (см. выше). Применяя в настоящее время высокочувствительный ELISA-тест 2-го поколения у больных

**Применение ПЦР для обнаружения ВГС-РНК (ограниченные возможности метода)
(по Damen et al., 1996; Zaajer et al., 1993)**

16%	достоверные
23–29%	ложноотрицательные
55–61%	ложноположительные и/или ложноотрицательные

с подозрением на острый гепатит без признаков иммуносупрессии, мы не находим показаний к проведению ПЦР для обнаружения ВГС-РНК. В связи с надежностью и высокой стоимостью ПЦР указанное обстоятельство, на наш взгляд, важно в практическом плане.

Оценка степени виремии (количественное определение ВГС-РНК)

Количественное определение ВГС РНК может проводиться с помощью теста с разветвленной цепью ДНК (b) (квантиплекс). Однако этот тест, равно как и генотипирование, не играют роли в диагностике острого гепатита С.

Таким образом, применение методов молекулярной диагностики для выявления острой инфекции ВГС у лиц, не имеющих иммуносупрессии, представляется излишним. Это подтверждается также результатами работы итальянских авторов, которые показали, что из 17 больных с подозрением на острый гепатит С, у которых при первом визите к врачу с помощью ПЦР была обнаружена ВГС-РНК, у 15 были также положительные результаты ELISA-теста 2-го поколения. Следовательно, и в острую фазу инфекции ВГС диагноз можно поставить с высокой вероятностью более простым путем без применения ПЦР.

4.7.2 ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Как и прежде, гистологическое исследование биоптатов печени остается золотым стандартом диагностики хронического гепатита, определения исходного состояния печени и прогноза.

Однако для подтверждения диагноза в острую фазу заболевания биопсия требуется редко.

Если пункционная биопсия все же проводится в эту фазу болезни, то при гистологическом исследовании патолог обнаруживает в портальных полях картину отека с лимфоцитарной инфильтрацией, но без разрастания соединительнотканых волокон. Впрочем, такая гистологическая картина с некрозами и воспалительными инфильтратами наблюдается в равной мере как при острой инфекции ВГС, так и в острую фазу инфекции ВГА и ВГВ.

4.8. ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Как уже отмечалось выше, острый гепатит часто остается бессимптомным, что, естественно, затрудняет его диагностику.

Частота хронизации очень высокая, достигает 80% и более. До сих пор не удается идентифицировать тех (немногих) больных, у которых уже в острый период заболевания можно было бы прогнозировать выздоровление.

Существуют ли маркеры для оценки течения острого гепатита?

Недавно установлено, что антитела против гипервариантного региона 1 (HVR1) ВГС вызывают *in vitro* нейтрализацию вируса. В исследованиях, проведенных у большой группы пациентов, антитела против HVR1 выявлялись у 43% больных, у которых острый гепатит С закончился выздоровлением, и только у 13% пациентов, у которых вследствие вакцинации контаминированным анти-D-иммуноглобулином развилась хроническая инфекция ВГС.

Анти-HVR1 сами по себе не могут рассматриваться как патогномичный прогностический маркер самоизлечивающейся острой инфекции ВГС, поскольку эти антитела выявляются в сыворотке крови и у части больных с хронической инфекцией. Мы не вправе говорить сейчас о существовании надежных прогностических маркеров (антител), обнаружение которых свидетельствовало бы о последующем выздоровлении больных.

Все же результаты данного исследования позволяют сделать два существенных вывода.

1. При острой самоизлечивающейся инфекции ВГС анти-HVR1 в сыворотке появляются достоверно раньше, чем в случаях последующего развития хронического гепатита (табл. 25).

2. HVR1 как потенциальный белок вируса мог бы служить исходной основой для создания активной вакцины против инфекции ВГС.

Естественно, что эти первые результаты, свидетельствующие о значении времени появления антител против определенных компонентов вируса, еще не нашли клинического применения. Кроме того, данное исследование проводилось только у женщин, причем вводимый им контаминированный анти-D-иммуноглобулин был заражен определенным подтипом ВГС. Таким об-

Таблица 25

Частота выявления анти-HVR1 в сыворотке у больных острым гепатитом С, вызванным введением контаминированного анти-D-иммуноглобулина, в зависимости от времени, прошедшего с момента инфицирования. Обратите внимание, что у пациентов с самоизлечивающейся инфекцией ВГС анти-HVR1 в сыворотке появляются раньше, чем у больных, у которых в последующем развивается хронический гепатит С (соответственно 43 и 13%)
(по A.Ziebert et al. — *Hepatology* — 1997. — Vol. 25. — P 1245)

Время, прошедшее с момента инфицирования (мес)	Самоизлечивающийся гепатит	Хронический гепатит	p
≤ 6	9/21 (43%)	2/15 (13%)	< 0,025
≤ 7–12	14/22 (64%)	5/18 (28%)	< 0,025
< 13–24	6/22 (27%)	16/30 (53%)	< 0,025
≤ 24	0/36 (0%)	32/38 (84%)	< 0,001

разом, прогнозировать риск хронизации острой инфекции ВГС у конкретного пациента по-прежнему трудно.

Определенную помощь может в этом плане оказать *возраст* больных к моменту инфицирования.

Если человек инфицируется ВГС в возрасте между 20 и 30 годами, то цирроз печени развивается примерно у каждого 5-го пациента, а при инфицировании в возрасте старше 50 лет частота цирроза возрастает до 70% (табл. 26).

В странах Дальнего Востока у инфицированных ВГС отмечена связь между прогрессированием гистологических изменений печени и выявлением определенного *генотипа* вируса. Подобной корреляции в европейских странах подтвердить не удалось.

НОСИТЕЛИ ВГС

До сих пор остается неясным вопрос о возможности «здорового носительства», т.е. своего рода симбиоза между ВГС и «здоровым» организмом человека. Однако можно считать твердо установленным, что имеются анти-ВГС-положительные лица без клинических признаков заболевания печени и в большинстве случаев с длительно нормальным уровнем трансаминаз.

С целью выявления корреляции между обнаружением вируса ВГС в крови и тяжестью поражения печени у 100 анти-ВГС-положительных (но клинически здоровых) доноров были проведены биопсия печени и определение ВГС-РНК с помощью ПЦР.

Результаты показали у 1/3 обследованных гистологические признаки хронического гепатита, при этом в 2/3 случаев обнаруживалась ВГС-РНК. Важно, что ни у одного анти-ВГС-положительного, но ВГС-РНК-отрицательного донора не отмечалось более или менее выраженных гистологических изменений печени.

Представленные исследования позволяют сделать вывод, что, хотя ВГС-РНК в сыворотке крови чаще обнаруживается у больных с хроническими поражениями печени, все же в 1/3 случаев с нормальным уровнем трансаминаз можно говорить о «здоровом» носительстве, несмотря на положительные результаты определения ВГС-РНК.

Таблица 26

**Возраст инфицирования ВГС и частота развития цирроза печени
(по F.Roudot-Thoraval et al., EASL, London, 1997)**

Возраст инфицирования: 20–30 лет	
Длительность инфекции ВГС (годы)	Частота цирроза печени по данным биопсии
< 5 лет	2%
> 15 лет	18%
Возраст инфицирования: > 50 лет	
Длительность инфекции ВГС (годы)	Частота цирроза печени по данным биопсии
< 5 лет	30%
> 15 лет	70%

Исследование, проведенное в США у 60 анти-ВГС-положительных доноров, разделенных на группы с нормальным, умеренно повышенным и значительно (более чем в 2 раза) повышенным уровнем трансаминаз, показало, что у лиц без ВГС-РНК и с нормальной активностью ГПТ, как правило, не выявляются гистологические изменения печени или они минимальные.

В табл. 27 представлены результаты английского исследования, которые свидетельствуют о том, что при активной репликации вируса в сыворотке крови, но нормальном уровне трансаминаз («здоровые носители») гистологические изменения печени наблюдаются в 47% случаев. Однако дифференцированный анализ гистологических данных позволил выявить признаки выраженного гепатита лишь у очень немногих больных (у 3 из 19).

Эти результаты подтверждают вывод о том, что обнаружение виремии еще не означает ее обязательной связи с клинически значимым поражением печени. Правда, при этом нельзя исключить «начальную форму» хронического (т.е. прогрессирующего в дальнейшем) гепатита.

Представляют интерес исследования, в которых носители ВГС без выраженных гистологических изменений находились под длительным динамическим наблюдением. За 3 года наблюдения не отмечено развития серьезных изменений печени, требующих лечения. Таким образом, инфекция ВГС может существовать многие годы без биохимических и гистологических признаков поражения печени, т.е. в форме обычного симбиоза организма и вируса. В качестве возможного объяснения данного факта выдвигаются такие причины, как инфицирование неvirulentными штаммами вируса, толерантность к инфекции ВГС, а также при исключении ложноположительных результатов определения ВГС-РНК внепеченочная репликация вируса.

Вирусоносители оказываются инфицированными чаще генотипом 3 и реже генотипом 1b (II).

В табл. 28 представлена корреляция между гистологическими изменениями и видом генотипа у больных с нормальным и повышенным уровнем ГПТ.

Какие практические выводы можно сделать из приведенных данных?

Если у анти-ВГС-положительного пациента при первом исследовании обнаруживается нормальный уровень трансаминаз, это еще не означает,

Таблица 27

Гистологические изменения печени при хронической инфекции ВГС у больных с нормальным и повышенным уровнем трансаминаз (по С. J. Healey et al. — Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 274)

Гистологическая картина	Нормальный уровень АСТ	Повышенный уровень АСТ	Всего
Нормальная	2	0	2
Минимальные изменения	8	5	13
Хронический персистирующий гепатит	6	6	12
Хронический активный гепатит	3	10	3
Цирроз печени	0	2	2

**Гистологические изменения печени и генотипы ВГС
у больных с нормальной и повышенной активностью ГПТ
(по E. Silini et al. — Hepatology. — 1995. — Vol. 21 — P. 285)**

Активность трансаминаз	Гистологическая картина	Генотипы ВГС				Другие
		I	II	III	IV	
Нормальная	Нормальная печень	—	—	80%	20%	—
	Минимальные изменения	8%	33%	42%	—	17%
	ХЛГ/ХПГ	—	20%	75%	—	5%
	Слабо выраженный ХАГ	9%	18%	73%	—	—
Повышенная	ХЛГ/ХПГ	12%	35%	35%	12%	6%
	ХАГ	6%	49%	35%	4%	6%
	Цирроз печени	3%	58%	53%	—	6%
	ГЦК	—	74%	23%	—	3%

ВГС-генотип II (=1b)

ХЛГ — хронический лобулярный гепатит

ХПГ — хронический персистирующий гепатит

ХАГ — хронический активный гепатит

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

что он перенес острый гепатит С без каких-либо последствий. Периоды с нормальным уровнем ферментов в крови, обусловленные видом вируса и состоянием иммунитета, могут длиться до нескольких недель или месяцев.

Мы считаем, что дополнительное определение ВГС РНК в такой ситуации приносит мало пользы. Не в последнюю очередь это связано со значительными проблемами, сопряженными с указанным тестом (сравните также данные табл. 24). Поскольку уровень трансаминаз при хроническом гепатите С подвержен, как известно, заметным колебаниям, мы рекомендуем в подобных случаях контролировать у больных активность ГПТ через короткие промежутки времени (например, 1 раз в месяц) в течение 6–9 (до 12) мес. Профиль активности ферментов, определяемый на протяжении длительного времени, может служить надежным критерием показаний к биопсии печени с целью подтверждения диагноза.

Здесь необходимо подчеркнуть, что больные, у которых уровень трансаминаз остается стойко нормальным, не нуждаются в специфической противовирусной терапии (например, ИФН).

Способно ли генотипирование вируса дать в такой ситуации какую-либо дополнительную ценную информацию, пока еще неясно, в связи с чем мы не рекомендуем его проведение.

4.9. ЛЕЧЕНИЕ

Четкая схема лечения больных острым гепатитом С еще не разработана. Потенциальная опасность данного заболевания заключается в том, что самоизлечение, как уже говорилось, наблюдается лишь в 10–15% случаев. У

остальных больных развивается хронический гепатит различной тяжести. Таким образом, главная цель лечения острого гепатита С состоит в предупреждении его хронизации.

В табл. 29 представлена эффективность применения ИФН- α более чем у 150 больных острым посттрансфузионным гепатитом. Толчком к использованию ИФН- α у таких пациентов послужили результаты первого исследования, в котором 25 больных острым посттрансфузионным гепатитом, распределенные с помощью рандомизации на 2 группы, получали или не получали лечение ИФН- α . К концу 1-го года наблюдения уровень трансаминаз нормализовался у 64% пациентов, получавших указанное лечение, и лишь у 7% больных, не получивших его.

В целом частота нормализации активности ГПТ через 1 год после лечения составила в этих работах у пациентов контрольной группы 7–37%, а у больных, лечившихся ИФН, 32–64%. Еще более разительными оказались различия в частоте отрицательных результатов определения ВГС-РНК через 12 мес наблюдения: 39–60% у получавших интерферон и 0% у нелеченых!

Таким образом, лечение ИФН- α у больных острым гепатитом С с целью предупреждения хронизации в принципиальном плане представляется целесообразным. Это возвращает нас к узловому вопросу — своевременному распознаванию возможной хронизации. Делать выводы о том, что определение анти-НВrI в сыворотке сможет в будущем играть важную роль в отборе пациентов для терапии ИФН в раннем периоде заболевания, на наш взгляд, пока преждевременно.

Кроме того, в настоящее время нет полной ясности и в отношении других параметров интерферонотерапии в остром периоде инфекции ВГС. Это касается дозы, длительности и в первую очередь времени, когда следует начинать лечение. Не решено, например, надо ли начинать терапию ИФН- α сразу же после выявления инфекции, тем более что, по данным некоторых исследований, острая инфекция ВГС переходит в хроническую форму не в 80–85% случаев, а практически у всех больных.

Таблица 29

**Эффективность интерферона при лечении острого гепатита С.
Обобщение результатов исследований (Н.И. — не исследовались)**

Число больных (n)	Нормальный уровень АЛТ через 12 месяцев		Отрицательные результаты определения ВГС-РНК	
	В группе, получавших интерферон	В контрольной группе	В группе, получавших интерферон	В контрольной группе
25	64%	7%	60%	0%
22	57%	37%	Н.И.	Н.И.
28	53%	31%	Н.И.	Н.И.
45	59%	37%	39%	0%
65	32%	—	40	—

Также остается неясным, нужно ли проводить лечение теми же дозами, которые применяются в терапии хронического гепатита С (т.е. 3–6 млн ЕД 3 раза в неделю), или введение 6 млн ЕД ИФН- α ежедневно окажется более эффективным.

Несмотря на имеющиеся неопределенности, с учетом данных мета-анализа, включавшего в себя 9 исследований по применению ИФН- α в лечении острого гепатита С и объективно подтвердившего достоверные преимущества такой терапии, в настоящее время после установления диагноза острого гепатита С рекомендуют проводить лечение ИФН- α в дозе 5–6 млн ЕД 3 раза в неделю в общей сложности в течение 3 мес. После окончания терапии (через 3 мес) целесообразно определить ВГС-РНК в сыворотке; при этом отрицательные результаты определения ВГС-РНК и нормальный уровень ГПТ указывают на полную эффективность лечения. О стойком эффекте терапии говорят тогда, когда у больного в течение как минимум 1 года сохраняется нормальная активность трансаминаз.

Во время интерферонотерапии у больных острым гепатитом С необходимо контролировать клинический анализ крови и уровень ГПТ. Определение аутоантител на фоне лечения показано только при их обнаружении до начала терапии или при соответствующих клинических симптомах (в частности, гипо- или гипертиреоз).

Эти (немногочисленные) больные нуждаются в тщательном дальнейшем обследовании.

Других методов лечения острого гепатита С (за исключением интерферонотерапии) не существует.

4.10. ПРОФИЛАКТИКА

Пассивная или активная иммунизация против инфекции ВГС еще не разработана. Иммунизация шимпанзе при помощи гликопротеина Е1 и Е2 приводит у некоторых животных с экспериментальной инфекцией ВГС к развитию определенного иммунитета. Однако значительная вариабельность генома ВГС и существование многих генотипов представляют собой существенное препятствие для создания защитной вакцины. Обычный сывороточный иммуноглобулин не предупреждает развитие гепатита С. Проведенные еще конце 70-х годов исследования, включавшие в себя внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина с целью профилактики посттрансфузионного гепатита (тогда еще называвшегося гепатитом ни-А ни-В), позволили лишь снизить частоту желтушных форм заболевания (что только затруднило его диагностику), но не уменьшили общее число случаев гепатита.

Три различных участка гена ВГС кодируют неструктурные протеины NS3, NS4 и NS5. В экспериментальной модели на мышах после ДНК-иммунизации против неструктурных протеинов удалось получить выраженный клеточный (но не гуморальный) иммунный ответ. Использование неструктурных протеинов NS3 и NS5 представляется перспективным, по крайней мере в экспериментах на мышах, в плане выработки последующего иммунитета. Результаты экспериментальных исследований позволяют надеяться, что в

будущем подобная профилактическая (лечебная?) вакцина будет создана и для человека.

4.11. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Острый вирусный гепатит С **передается преимущественно парентеральным путем (часто незаметно)** и в типичных случаях проявляется клинически через 40–60 дней после инфицирования. Встречаются спорадические случаи, когда пути передачи остаются неизвестными, причем частота таких форм заболевания может достигать 40%(!).

Диагностика острого гепатита С нередко затруднена. Это связано с редкостью желтушных форм заболевания, а также с тем, что клинические симптомы острого гепатита С, если они вообще появляются (частота бессимптомной инфекции ВГС превышает 80%), не отличаются от таковых при острых гепатитах А или В.

Диагноз острого гепатита С можно предположить при соответствующих анамнестических данных (наркомания, проституция, возможные парентеральные пути передачи, лечение в отделениях гемодиализа, перенесенная трансплантация органов и др.).

При **лабораторных исследованиях** выявляется умеренное повышение активности трансаминаз, оказываются положительными результаты определения анти-ВГС. Обнаружение антител к ВГС и повышения (как правило, с колебаниями) уровня ГПТ убедительно подтверждают инфекцию ВГС.

Течение острого гепатита редко бывает фульминантным. Основная проблема заключается в хронизации заболевания, частота которой превышает 80%.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что **противовирусная терапия** может предотвратить переход острого гепатита С в хроническую форму. Лечение ИФН- α (коммерческие названия препаратов «интрон-А», «роферон») начинается сразу после установления диагноза. Рекомендуемые дозы составляют 5–6 млн. ЕД 3 раза в неделю, лечение продолжается 3 мес. Целесообразность более длительного лечения еще не подтверждена.

Активные профилактические мероприятия, направленные на предупреждение инфекции ВГС, в настоящее время не разработаны. Высокая мутационная способность вируса (РНК-содержащего вируса!) затрудняет создание активной вакцины.

5. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВОЗБУДИТЕЛЬ

Острый вирусный гепатит Е (клинически идентичный острому гепатиту А) вызывает РНК-содержащий вирус, имеющий размеры 32–34 нм (рис. 25). Вирус, содержащий плюс-нить РНК, имеет геном 7,6 кВ с 3 открытыми рамками для считывания.

В последнее время было клонировано несколько изолятов с установлением полной последовательности (из Мьянмы и Мексики).

5.2. ЧАСТОТА, КЛИНИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эндемичные зоны и эпидемические случаи вирусного гепатита Е отмечены прежде всего в Юго-Восточной Азии, Индии, Центральной Америке. ВГЕ выделяемый при эпидемиях, идентичен вирусу спорадического гепатита Е, встречающемуся в первую очередь у туристов. Отдельные случаи заболевания, связанные с туризмом, наблюдаются также в Америке и Европе.

В отличие от вирусного гепатита А, которым болеют лица любого возраста (все же чаще дети и молодые люди), наибольшая частота острого вирусного гепатита Е отмечается в возрасте 30–40 лет.

По непонятным пока причинам мужчины поражаются чаще, чем женщины. Летальность при этом заболевании сравнительно невысокая. Во время крупной эпидемии вирусного гепатита Е в Китае летальность составила 0,58%.

Возможны случаи реинфекции. В отличие от вирусного гепатита А, пожизненный иммунитет после перенесенного гепатита Е, вероятнее всего,

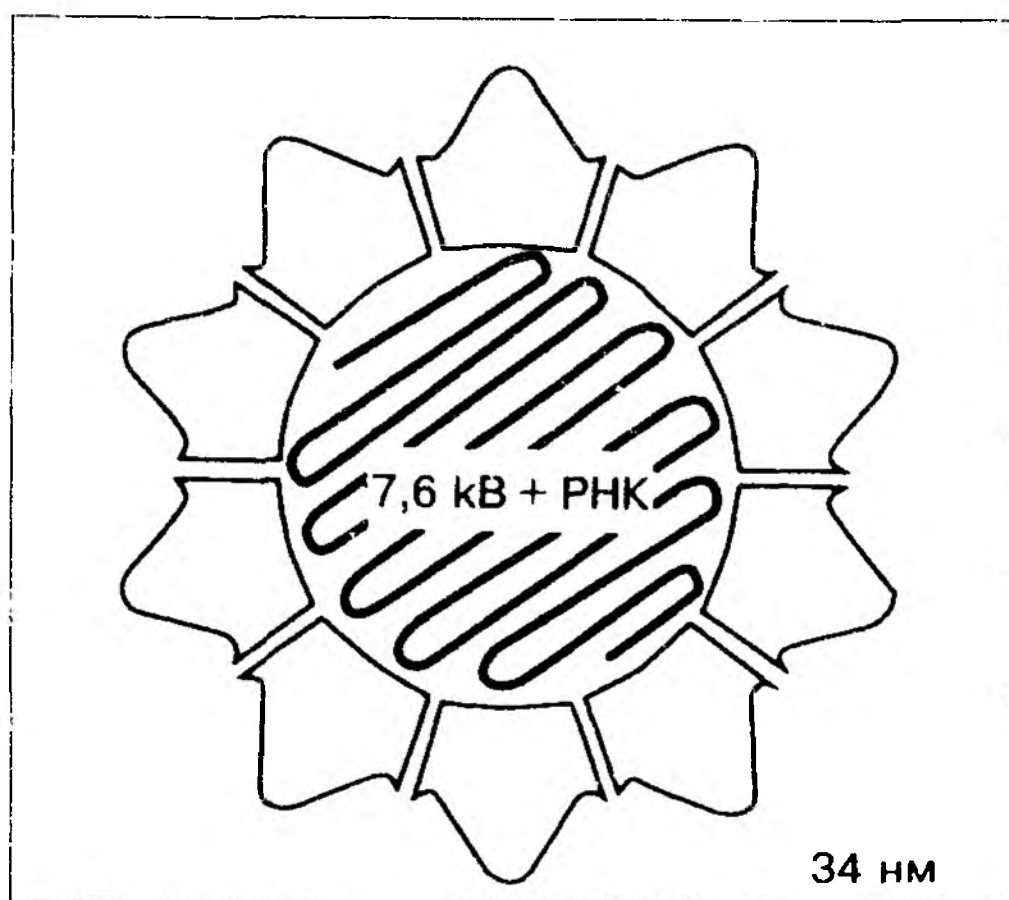


Рис 25 ВГЕ (схема)

отсутствует. Вопрос о том, связаны ли особенно тяжелые случаи заболевания у беременных с различными подтипами ВГЕ, остается открытым. Кроме того, острый вирусный гепатит E может протекать тяжело и у небеременных, а также у мужчин. Неоднократно были описаны отдельные случаи тяжелого течения заболевания с подъемом трансаминаз выше 2000 ЕД/л и выраженным повышением уровня билирубина.

Инкубационный период колеблется от 17 до 75 дней, составляя в среднем 42 дня. В конце инкубационного периода и в острую стадию клинических проявлений вирус может обнаруживаться в кале (примерно в течение 2 нед с момента появления симптомов заболевания).

Пути передачи в настоящее время установлены. Распространение гепатита E связано с зараженной питьевой водой и плохими гигиеническими условиями.

Случай типичного клинического течения острой инфекции, вызванной ВГЕ и связанной с самозаражением индийского врача (рис. 26), представлен в качестве модели клинической картины данного заболевания.

После приема внутрь 6 мл 10% суспензии кала, взятого во время эпидемии в Индии у инфицированного пациента, у добровольца через 30 дней появились признаки безжелтушного гепатита (анорексия, боли в животе, темное окрашивание мочи). Желтушная фаза продолжалась очень долго (с 38-го по 120-й день болезни) и сопровождалась умеренным повышением уровня ГПТ и концентрации билирубина.

ВГЕ-РНК была впервые обнаружена в сыворотке на 22-й день. Тест оставался положительным во время преджелтушной фазы. ВГЕ в сыворотке не определялся во время пика повышенной активности ГПТ (46-й день). Анти-ВГЕ-IgG появился впервые на 41-й день и сохранялся затем более 2 лет.

С началом желтушной фазы больной стал выделять с калом вирусоподобные частицы, которые вызвали у 3 когтистых обезьян клиническую картину гепатита, что указывало на принадлежность данных частиц ВГЕ. Выделение вируса продолжалось до пика повышенной активности ГПТ.

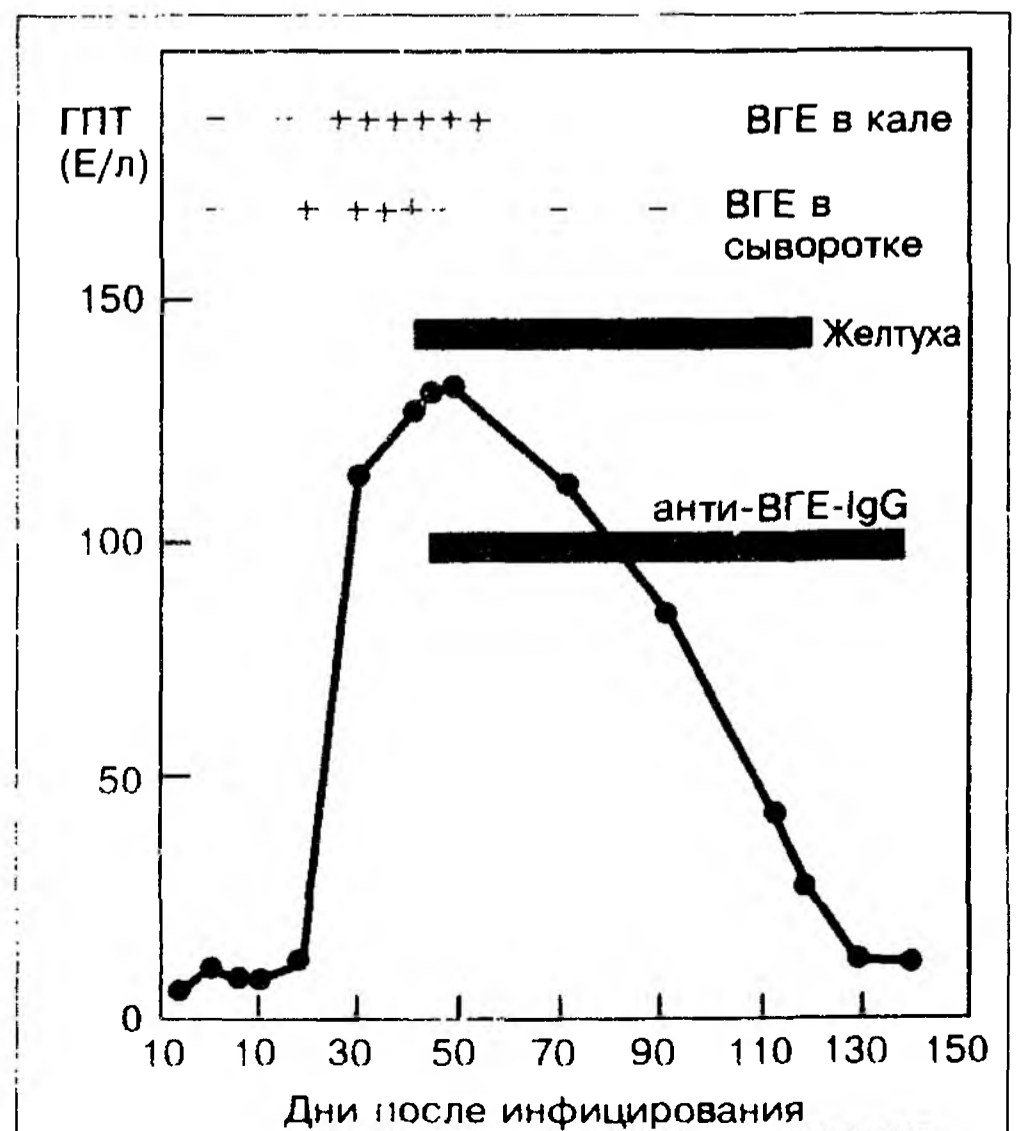


Рис 26 Течение вирусного гепатита E у добровольца (по A Chauhan и соавт Lancet, 1993)

Клиническое течение заболевания было тяжелым, с тошнотой, рвотой и полным отсутствием аппетита.

В табл. 30 систематизированы некоторые важные клинические данные при остром вирусном гепатите Е. На основании клинических симптомов невозможно провести дифференциальную диагностику острого гепатита Е и А.

5.3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Специальных серологических тестов для обнаружения острой инфекции ВГЕ в настоящее время нет. Однако рекомбинантные ВГЕ-протеины изолятов вируса, выделенных в Мьянме и Мексике, применялись в иммунном анти-ВГЕ-методе для определения уровня анти-ВГЕ-IgG или анти-ВГЕ-IgM в сыворотке. Метод вестернблот-анти-ВГЕ применяли в исследовательских целях при вспышках вирусного гепатита Е в центрально-азиатских странах. При этом анти-ВГЕ-IgM выявлялся через 26 дней после начала желтухи у 73% пациентов. Анти-ВГЕ-IgG обнаруживался у 90% больных в течение 24 мес после начала заболевания. Эти же тесты применяли и для идентификации спорадических случаев острого гепатита Е (в частности, у школьников в Судане). Оказалось, что в острую фазу заболевания 59% детей (в возрасте от 2 до 14 лет) были анти-ВГЕ-IgM-положительными. Недавно получены первые данные о частоте инфицирования ВГЕ: 25% здоровых детей в Египте оказались анти-ВГЕ-IgG-положительными.

В Голландии у 11% из 1275 доноров крови обнаруживались анти-ВГЕ-IgG в сыворотке.

Дифференциальная диагностика предполагает исключение всех других форм острого вирусного гепатита, а также заболеваний с аналогичной клинической картиной. О схожести клинических проявлений острого гепатита Е и А говорилось выше.

5.4. ЛЕЧЕНИЕ, ТЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Большинство случаев острого гепатита Е имеет благоприятный прогноз. Специфических методов лечения в настоящее время не существует. Возможность хронического течения в литературе не описана. Однако может наблюдаться фульминантное течение болезни, причем почти исключительно

Таблица 30

Характеристика вирусного гепатита Е во время эпидемии в Непале в 1987 г.*
(по S.M.Shrestha и соавт., 1988)

Инкубационный период	35–40 дней
Тошнота	84%
Потемнение мочи	92%
Лихорадка	54%
Желтуха	70%

* n = 7405

у женщин в III триместре беременности. У мужчин и небеременных женщин летальность оказывается невысокой (0,18–0,58%). Вместе с тем при возникновении острого гепатита E в поздние сроки беременности летальность резко возрастает, достигая при некоторых эпидемиях 25% (!). Кроме того, по сравнению с другими формами острого вирусного гепатита острый гепатит E у беременных чаще вызывает выкидыш. Такие случаи очень необычны и до сих пор не получили объяснения. Также необычным по сравнению с другими формами вирусных гепатитов следует считать то, что лишь немногие из окружения больного вирусным гепатитом E оказываются потом инфицированными. Так, во время эпидемии вирусного гепатита E в Непале это заболевание возникло только у 2,4% лиц, контактировавших с больными. В сравнительном аспекте это весьма примечательно, поскольку гепатит A возникает затем у 10–20% людей, окружающих больных острым вирусным гепатитом A.

В настоящее время получены данные о роли ВГЕ при острой печеночной недостаточности в случаях «спорадической» инфекции вирусом гепатита ни-A ни-B (табл. 31).

Лишь очень небольшая часть английских пациентов оказалась инфицированной ВГЕ с последующим фульминантным течением болезни. 17 больных с фульминантной или субфульминантной печеночной недостаточностью также обследовали на ВГЕ (см. табл. 31). Только в 1 случае в ткани печени была обнаружена ВГЕ РНК. Эти результаты свидетельствуют о том, что за исключением зон эпидемий и эндемичных областей инфекция ВГЕ при фульминантных формах гепатита бывает редко.

Представляют интерес последние данные, полученные в Испании у больных острым спорадическим гепатитом. При применении у 81 больного острым гепатитом ни-A ни-B теста ELISA в 6% пробах сыворотки был обнаружен ВГЕ. Авторы сделали вывод, что случаи острого гепатита E могут, хотя и редко, встречаться даже в странах с низким риском инфицирования ВГЕ.

Таблица 31

**«Спорадическая» инфекция ни-A-ни-B с острой печеночной недостаточностью.
Роль ВГЕ (по T.J. Liang и соавт.: Gastroenterology, 1993)**

	n	анти-ВГЕ-IgM	ВГЕ-РНК	
			сыворотка	печень
Фульминантная или субфульминантная печеночная недостаточность	17	0/17	0/17	1/9
Хронический гепатит ни-A ни-B	11	0/11	0/11	0/10
Здоровые лица контрольной группы	10	0/10	0/10	НД

* НД — нет данных (исследование не проводилось)

Данных о возможности иммунопрофилактики в настоящее время нет. Однако похоже, что гамма-глобулин малоэффективен даже тогда, когда он получен у лиц, которые проживают в странах с повторными эпидемиями вирусного гепатита Е, и у которых предположительно имеются специфические антитела.

Общие гигиенические рекомендации для жителей жарких стран остаются эффективными мерами профилактики в отношении острого вирусного гепатита Е.

5.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Острый вирусный гепатит Е давно известен, но до сих пор часто смешивается с гепатитом А. Это заболевание встречается в субтропических и тропических странах в виде эпидемий или очагов эндемии. Возможно также появление отдельных случаев в Европе и Северной Америке.

Острый вирусный гепатит Е имеет благоприятное течение, за исключением беременных, у которых часто наблюдаются фульминантные формы.

Какие практические рекомендации можно сформулировать с учетом имеющихся данных?

Лицам, проживающим в тропических и субтропических странах, прежде всего в Индии, Китае, Центральной Америке и Центральной Африке, где регулярно встречаются случаи острого вирусного гепатита Е, необходимо строго соблюдать правила гигиены.

Беременные не должны выезжать в эти страны. Кроме того, туристы, которые возвращаются домой, могут быть инфицированы ВГЕ.

В настоящее время мы не располагаем рутинными тестами, которые позволяли бы обнаружить ВГЕ при соответствующих подозрениях. Однако успешное клонирование генома ВГЕ дает основание предполагать, что в недалеком будущем мы получим подобные диагностические тесты.

5.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый вирусный гепатит Е встречается в эндемических очагах Дальнего Востока и Центральной Африки, вызывается недавно идентифицированным и клонированным РНК-содержащим вирусом, который аналогично ВГА передается фекально-оральным путем. Заболевание протекает благоприятно и заканчивается самоизлечением (исключение представляют беременные).

Этиотропное лечение и иммунная профилактика в настоящее время отсутствуют.

6. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ F И ДРУГИЕ

Многие авторы обсуждают возможность участия в развитии клинически хорошо определенных случаев острых воспалительных заболеваний печени пока не идентифицированных вирусов гепатита.

Около 30% больных «спорадическим» гепатитом ни-А ни-В и примерно 10% пациентов с посттрансфузионным гепатитом ни-А ни-В по данным чувствительных серологических тестов на ВГС оказываются больными гепатитом ни-А ни-В ни-С. Частота хронизации заболевания у этих серологически отрицательных больных бывает, в общем, ниже, чем у ВГС-РНК-положительных пациентов.

Особенно важными представляются данные, относящиеся к еще не идентифицированному возбудителю (или нескольким возбудителям) при фульминантном течении гепатита ни-А ни-В.

Как уже говорилось (см. главу Острый вирусный гепатит С), летальность при остром посттрансфузионном гепатите очень низкая. Это связано с тем, что фульминантное течение посттрансфузионного вирусного гепатита С бывает исключительно редко.

В наблюдавшихся до настоящего времени «спорадических» случаях фульминантного течения гепатита ни-А ни-В не удалось идентифицировать в качестве этиологического фактора заболевания ни ВГС (см. табл. 25, 26), ни ВГЕ (см. табл. 31). Столь же неясная ситуация в отношении вирусной этиологии наблюдается при возникновении апластической анемии у больных вирусным гепатитом С после трансплантации печени.

На основании приведенных данных предположили, что этиологическую роль в указанных случаях играют другие факторы. В настоящее время ответственность в таких ситуациях возлагается (хотя и в значительной мере спекулятивно) на парамиксовирусы, штаммы ВГС, которые не идентифицируются современными тестами, а также на иные гепатотропные вирусы (ВГГ и др.).

7. ОСОБЫЕ ФОРМЫ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГЕПАТИТОВ

7.1. ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ (ОСТРЫЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ГЕПАТИТ)

7.1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термином «фульминантный гепатит» обозначают острую печеночную недостаточность, являющуюся отражением острого некроза клеток печени, которая сопровождается клиническими признаками печеночной энцефалопатии и не связана с предшествующим (в течение 8 нед перед манифестированием инфекции) хроническим заболеванием печени.

7.1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА

Этиологические факторы фульминантного гепатита включают в себя токсины — галотан, парацетамол, яды грибов (20% случаев) и вирусы.

ВГА вызывает около 6% (или меньше) всех случаев фульминантного гепатита предположительно вирусной этиологии. ВГВ является наиболее частой причиной фульминантного вирусного гепатита. Менее 1% случаев вирусного гепатита В имеют фульминантное течение. HBsAg недолго обнаруживается в сыворотке этих больных. Эти пациенты оказываются ВГВ-ДНК-отрицательными. В общем, диагностика острой фазы фульминантного гепатита связана с очень быстрой сероконверсией и потому быстрым исчезновением маркеров инфекции ВГВ и ранним появлением соответствующих антител. Это означает, что у большого числа больных фульминантным гепатитом В диагноз можно поставить только с помощью обнаружения антител (анти-HBc-IgM).

Описана возможность симультанной инфекции ВГА и ВГВ, но в такой ситуации до сих пор известен только 1 случай фульминантного течения.

Из-за быстрой сероконверсии на фоне избыточного иммунного ответа многие случаи фульминантного вирусного гепатита В, протекавшие с отрицательными маркерами ВГВ и ранним появлением анти-HBs, прежде относили к гепатиту ни-А ни-В.

ВГС считали причиной 13–44% всех случаев фульминантного вирусного гепатита. Японские авторы сообщили о 21 таком больном, причем у 6 человек обнаруживались антитела против ВГС, а у 7 больных выявлялась ВГС-РНК в сыворотке. Однако эти данные не были подтверждены в Европе и Соединенных Штатах Америки: ни у одного из 15 больных, которым вследствие острого гепатита ни-А ни-В была проведена трансплантация печени, ни в ткани печени, ни в сыворотке не выявлялась ВГС-РНК. Вообще только у 15% больных фульминантным или подострым гепатитом

ни-А ни-В обнаруживаются идентифицируемые факторы риска, которые могут быть связаны с инфекцией ВГС (например, переливания крови или парентеральное введение наркотиков).

При отсутствии у больных предположительно гепатитом ни-А ни-В ВГС-РНК могут обсуждаться следующие возможности: наличие мутантов ВГС, которые не удается идентифицировать существующими тестами; очень быстрая элиминация вируса, в связи с чем он не обнаруживается в сыворотке (предполагают, что в таких случаях в некротизированной ткани печени репликации вируса больше не происходит); наличие других вирусов, пока не идентифицированных («гепатит F»).

ВГD вызывает фульминантный гепатит с частотой, различной в разных странах. По оценкам, проведенным в Америке, ВГD вызывает 30% от всех случаев фульминантного вирусного гепатита; при этом гепатит может возникать в качестве как суперинфекции, так и коинфекции. Этиология фульминантного гепатита у наркоманов представлена в табл. 32.

ВГЕ редко бывает в Европе причиной фульминантного вирусного гепатита. Иной оказывается ситуация на Дальнем Востоке, где ВГЕ-положительный гепатит у беременных почти в 20% случаев может принимать фульминантное течение. Отдельные случаи фульминантного гепатита Е описаны в Англии.

МУТАНТЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА

Описано фульминантное течение гепатита у новорожденных, родившихся у анти-НВе-положительных матерей, а также у больных, которые инфицировались от НВеАг-отрицательных лиц. В настоящее время предполагают, что в таких ситуациях фульминантный гепатит возникает вследствие передачи мутантов ВГВ, а не в результате быстрой мутации в рамках «дикого» типа инфекции. Анализ эпидемии, источником которой был НВsАг-положительный, анти-НВе-положительный и анти-НВс-положительный больной, показал, что мутант вируса действительно был передан 5 здоровым лицам, которые затем умерли от фульминантного вирусного гепатита В. Проведены сравнительные молекулярно-биологические исследования, касающиеся мутации в рге-ядерном регионе генома ВГВ. Ни у одного пациента с самоизлечением от острого вирусного гепатита не обнаружено подобной мутации. Однако эта мутация выявлялась у всех пациентов с

Таблица 32

Этиология фульминантного гепатита у наркоманов. Роль инфекции ВГD (по Shatlock и соавт. 1985)

Течение гепатита	Число больных	Обнаружение положительных ВГD/анти-ВГD-IgM
фульминантное	3/4	75%
тяжелое	7/11	64%
легкое	80/223	36%
бессимптомное	4/29	14%

фатальным течением вирусного гепатита В. Данная мутация препятствовала образованию рге-ядерного протеина, который необходим для синтеза НВсАg.

Представленные наблюдения показывают, что, в отличие от прежних предположений, в патогенетическом аспекте вирусные факторы приобретают большее значение по сравнению с иммунными. Анализ специфических мутаций ВГВ позволяет заключить, что эти мутации могут непосредственно влиять на иммунный ответ хозяина. По сравнению с вирусом «дикого» типа они вызывают существенно более выраженные разрушения архитектоники печени. Эти данные были подтверждены в экспериментальных исследованиях на животных (гепатит уток).

В табл. 33 представлены практические указания по интерпретации серологических маркеров при фульминантном вирусном гепатите.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лекарственные препараты оказываются этиологическим фактором примерно в 20% всех случаев фульминантного гепатита. Наибольшее значение имеет фульминантный гепатит после приема парацетамола. Предположительный диагноз ставится на основании анамнеза. Его можно подтвердить с помощью определения уровня парацетамола в крови.

При дифференциальной диагностике в первую очередь исключают отравление бледной поганкой, интоксикацию четыреххлористым углеродом и фосфатами.

В анамнестическом аспекте важно знать, что 80% больных с фульминантной интоксикацией парацетамолом принимают с суицидальной целью более 15 г парацетамола, 10% пациентов — 10–15 г.

Как и при острой печеночной недостаточности вирусной природы, лабораторные признаки интоксикации парацетамолом соответствуют картине острого некроза печеночных клеток и проявляются повышением трансаминаз (до 10 000 Е/л через 24–48 ч), тяжелыми нарушениями свертывающей системы крови, лейкоцитозом, гипогликемией и метаболическим ацидозом.

Таблица 33

Интерпретация серологических маркеров при фульминантном вирусном гепатите

Диагноз	Серологические маркеры			
	НВсАg	анти-НВс-IgM	ВГD-IgM	анти-ВГА-IgM
Острый гепатит В	+/-	+	-	-
Острый гепатит А	-	-	-	+
Острый гепатит D коинфекция (ВГВ плюс ВГD)	+/-	+	+	-
Острый гепатит D суперинфекция (ВГD на ВГВ)	+	-	+	-
Острый гепатит E (клинический диагноз)	-	-	-	-

В случаях интоксикации парацетамолом подъем уровня билирубина выше 4 мг/дл ассоциируется с высокой летальностью.

Большое значение для развития данного заболевания имеет хронический алкоголизм. На материале 25 случаев интоксикации парацетамолом у больных хроническим алкоголизмом показано, что 11 человек приняли в течение 24 ч менее 6 г препарата! Возможную отрицательную роль у таких пациентов играют дефицит питания (с уменьшением поступления восстановленного глутатиона) и индукция цитохрома Р-450, обусловленная хроническим злоупотреблением алкоголем. Индукция ферментов ведет к увеличению выработки токсичных метаболитов.

Часто обсуждается вопрос, являются ли больные с предшествующим хроническим заболеванием печени более подверженными токсическому действию парацетамола или нет. У пациентов со стабильным течением цирроза печени после приема терапевтических доз препарата не наблюдается ненормального подъема концентрации парацетамола в плазме и отсутствуют признаки повышенной чувствительности к нему. Нет оснований отказываться от применения терапевтических доз парацетамола у больных с хроническими заболеваниями печени неалкогольной природы, если для назначения этого эффективного препарата имеются соответствующие показания.

АУТОИММУННАЯ ГЕПАТОПАТИЯ

Примерно треть всех случаев хронического аутоиммунного гепатита сначала сопровождается клинической картиной «острого гепатита». Без лечения у очень небольшого процента больных развивается фульминантная форма. О ее возникновении можно с достаточной уверенностью судить через 14 дней после начала лечения по неэффективности терапии стероидными препаратами, у больных не изменяются клинические симптомы, и нарастает уровень билирубина (более подробно см. в главе «Аутоиммунный гепатит»). Сходное течение наблюдается у HBsAg-положительных лиц, которые постоянно принимали иммуносупрессивные препараты и внезапно прекратили это лечение.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Фульминантный гепатит у пациентов с болезнью Вильсона встречается редко и часто не распознается (более подробно см. в главе «Болезнь Вильсона»).

7.1.3. КЛИНИКА

У многих пациентов фульминантный гепатит, как и острый гепатит с неосложненным течением, начинается с хорошо известных неспецифических желудочно-кишечных расстройств. Однако затем эти проявления, не вызывавшие вначале серьезных опасений, усиливаются, и состояние больных становится близким к коматозному. Выделяют 4 стадии комы (табл. 34). Стадию определяют на основании клинических данных и, что более надежно, по данным ЭЭГ. Заподозрить фульминантное течение заболевания

Печеночная энцефалопатия (ПЭ). Критерии оценки тяжести

I стадия:	эйфория и расстройства сна
II стадия:	утомляемость и неадекватное поведение
III стадия: (ступор)	сонливость, сменяющаяся повышенной возбудимостью, спутанность сознания, печеночный запах
IV стадия: (кома)	бессознательное состояние с сохранением реакции на болевые раздражители (IVa) или ее утратой (IVб), печеночный запах

позволяют высокая лихорадка, часто неукротимая рвота, отчетливый печеночный запах (*foetor hepaticus*), быстро нарастающая желтуха, а также спутанность сознания. При лабораторно-биохимических исследованиях обнаруживаются высокий уровень билирубина (преимущественно за счет конъюгированной фракции, несмотря на некроз гепатоцитов!), быстрое (в течение нескольких дней) снижение первоначально обычно резко повышенной активности трансаминаз, снижение активности факторов свертывания, определяемой по протромбиновому времени (проба Квика), и в ряде случаев гипогликемия. При интоксикации парацетамолом часто отмечается лишь умеренное повышение билирубина (меньше 4 мг/дл) и активности щелочной фосфатазы. Последний показатель значительно снижается при болезни Вильсона.

7.1.4. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больного фульминантным гепатитом симптоматическое и проводится в отделениях интенсивной терапии.

Лечение *интоксикации парацетамолом* включает в себя назначение N-ацетилцистеина, который успешно применяют с 1977 г. Это лечение нужно начинать быстро (по возможности, в течение первых 8 ч после приема парацетамола). Предварительно с помощью промывания желудка необходимо убедиться, что всасывания яда больше не происходит.

Более детально вопросы применения N-ацетилцистеина [торговое название препарата флюимуцил (*Fluimucil*)] освещены в табл. 35.

Применение N-ацетилцистеина при лечении гепатита, вызванного приемом парацетамола

В начальный период:	150 мг/кг внутривенно в течение 15 мин на 200 мл 5% раствора глюкозы
Через 1–4 ч	50 мг/кг внутривенно на 500 мл глюкозы
Через 4–20 ч	100 мг/кг внутривенно в 1 л глюкозы
Общее количество:	300 мг/кг внутривенно в течение 20 ч

Если антидот применяют в первые 10 ч после приема парацетамола, то его гепатотоксическое действие проявляется только в 6% случаев. Частота поражения печени быстро возрастает до 26%, если лечение антидотом начинается только через 10–24 ч после приема парацетамола. Протективное действие N-ацетилцистеина проявляется во всех случаях(!), если препарат начинают применять в первые 8 ч.

Практически мы проводим антидотную терапию у всех больных, несмотря на то, что ее эффективность при начале более чем через 16 ч после интоксикации проблематична. Внутривенно вводить N-ацетилцистеин следует в первую очередь лицам с хроническим алкоголизмом, больным, которые долго голодали, а также пациентам, которые перед интоксикацией парацетамолом уже получали лекарственные препараты, повышающие активность цитохрома P-450. Лечение начинают по возможности быстро.

В случаях *фульминантного вирусного гепатита* можно применять симптоматическую, консервативную терапию, а также использовать активное хирургическое лечение.

Симптоматическая терапия направлена на лечение множественных осложнений, связанных с нарушениями центральных метаболических функций печени. Симптоматическая терапия ставит своей целью предупредить последствия наиболее частых осложнений или, по крайней мере, уменьшить их выраженность. К ним относятся:

- а) коагулопатия;
- б) нарушения функции почек и электролитного баланса;
- в) инфекционные поражения;
- г) гипогликемия;
- д) печеночная энцефалопатия;
- е) отек головного мозга.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Лондонская группа выделяет 3 фазы лечения больных фульминантным гепатитом в зависимости от стадии печеночной энцефалопатии:

1. *Ранняя фаза лечения* больного с незначительно выраженной энцефалопатией (I–II стадия) и умеренной желтухой заключается в уменьшении количества потребляемого белка, назначении лактулезы и внутривенном введении глюкозы. Одновременно назначают H₂-блокаторы (например, 1,2 г циметидина в течение 24 ч), поскольку эти меры могут существенно снизить частоту желудочно-кишечных кровотечений у таких пациентов.

2. *Вторая фаза лечения* применяется у больных с энцефалопатией II–III стадии. В этой фазе начинаются подготовительные мероприятия для гемодиализа. Кроме того, необходимы постоянное определение газового состава крови и уровня электролитов в плазме, а также контроль за содержанием фосфатов в сыворотке и функцией почек.

Решающее значение имеет контроль объема внутрисосудистой жидкости, что позволяет предотвратить отек мозга, приводящий к смерти более чем в 70% случаев. Важно, что дексаметазон не может предупредить развитие отека мозга, а также не улучшает показатели выживаемости. В

настоящее время кортикостероиды уже не применяют в подобных ситуациях. Внутривенное введение маннитола, напротив, снижает внутричерепное давление, которое можно надежно контролировать с помощью непрерывного измерения.

При показателях пробы Квика около 40%, которых, как правило, удается достичь с помощью переливаний плазмы, и содержании тромбоцитов около 40 000 можно без каких-либо осложнений ввести через трепанационное отверстие эпидуральный зонд для измерения внутричерепного давления. В норме внутричерепное давление составляет 5–15 мм рт.ст., а при фульминантном гепатите колеблется в пределах от 20 до 120 мм рт.ст.

Возможности лечения выраженного повышения внутричерепного давления существенно лимитируются функциональным состоянием почек. Если функция почек не нарушена, то средством выбора можно считать введение 20% раствора маннита (100 мл в течение 5–10 мин). Внутричерепное давление снижается до нормальных показателей через 15–30 мин.

Как уже говорилось, осмотическую терапию можно применить только тогда, когда функция почек остается нормальной. При снижении функции почек воду удаляют с помощью гемофильтрации. В подобных случаях применение маннита противопоказано, поскольку он может привести к повышению внутричерепного давления. При одновременном выявлении отека головного мозга и почечной недостаточности маннитол допустимо применять лишь одновременно с ультрафильтрацией. Комбинация обоих методов позволяет поддерживать осмолярность ниже 320 мкмоль.

Ранитидин и аминофиллин также могут в указанных случаях снизить, по крайней мере, кратковременно, внутричерепное давление примерно до 20 мм рт.ст. Если с помощью этих препаратов не удастся нормализовать внутричерепное давление, то целесообразно применить гипервентиляцию. Важно также помнить, что некоторые физические действия (например, перекалывание на другую кровать) способствуют повышению внутричерепного давления.

В связи с этим больной фульминантным гепатитом должен находиться в полусидячем (примерно 45°) положении.

3. В *третьей фазе* (печеночная энцефалопатия IV стадии) на передний план выступает лечение осложнений. При почечной недостаточности с повышением уровня креатинина в плазме выше 5 мг/дл первоочередными становятся ультрафильтрация и гемодиализ. У 90% больных в этой фазе выявляются признаки грибкового или бактериального поражения.

Профилактическое назначение антибиотиков не рекомендуется. Большое значение для целенаправленной терапии имеют частый контроль анализов мочи, мокроты, крови и исследование мазков.

Отек головного мозга и инфекционные осложнения являются главными причинами смерти больных фульминантным гепатитом, причем инфекционные агенты, освобождая цитокины, способствуют нарушению микроциркуляции с развитием полиорганной недостаточности. У 54% инфицированных пациентов выявляются грамположительные возбудители. В половине таких случаев высеивается золотистый стафилококк. Как и у всех больных с заболеваниями печени, обнаруженная при фульминантном гепатите инфекция требует активного лечения антибиотиками.

В настоящее время в стадии клинического испытания находятся новые способы лечения этих опасных осложнений [адсорбция цитокинов, например, на амберлите (Amberlit) XAD-7 или вливание моноклональных антител, в частности, анти-TNF].

Важную роль играет профилактика пневмонии. Если нельзя провести целенаправленную антибиотикотерапию, то целесообразно эмпирическое назначение антибиотиков, влияющих как на грамположительные, так и на грамотрицательные возбудители [например, комбинации пиперациллина (Piperacillin) и гентамицина].

Для лечения нарушений свертывающей системы крови, способных привести к спонтанным кровотечениям, необходимо применять свежую плазму, свежую кровь или эритроцитную массу.

Профилактическая заместительная терапия не показана. В середине 70-х годов английская исследовательская группа отметила эффективность гемоперфузии через активированный уголь, которая снизила летальность до 55%. Однако последние данные, полученные при лечении очень большого числа больных, свидетельствуют, что повышение выживаемости зависит не от применения упомянутых мер, а от существенного улучшения интенсивной терапии и тщательного наблюдения за больными.

Какое место в лечении фульминантного гепатита занимают различные лекарственные препараты?

Кортикостероидные препараты противопоказаны. Попытки лечения ИФН- α , предпринятые в 12 случаях, успеха не имели.

В проспективном исследовании 12 больных получали лечение альпростадиллом (Alprostadil) — аналогом простагландина E1; 6 пациентов имели печеночную энцефалопатию IV стадии. Препарат вводили внутривенно в среднем в течение 6 дней. 9 из 12 пациентов выжили. У 3 из выживших больных в дальнейшем потребовалась трансплантация печени. Среди умерших больных в 2 случаях был фульминантный гепатит А, в 1 случае — интоксикация лекарственными препаратами. Японские авторы с целью стимуляции регенерации печеночных клеток применяли инсулин и глюкагон. Последующие наблюдения не дали объективных подтверждений их эффективности.

Факторы регенерации (фактор роста гепатоцитов) у больных фульминантным гепатитом максимально повышены с самого начала.

Внутривенные вливания растворов, содержащих разветвленные аминокислоты в коматозной стадии не дают никакого эффекта. Если же, однако, у больного фульминантным гепатитом, находящегося в коматозном состоянии, возникает необходимость в длительном парентеральном питании, то эти растворы аминокислот предпочтительнее растворов, обычно применяемых для инфузионной терапии. Частота печеночной энцефалопатии при применении обычных аминокислот при одном и том же количестве вводимого белка оказывается выше по сравнению с использованием разветвленных аминокислот.

Во всех фазах лечения фульминантного гепатита очень большое значение имеет симультанное проведение стандартизированной терапии энцефалопатии (более подробно см. 14.2.2.).

В табл. 36 кратко представлены важнейшие осложнения фульминантного гепатита и методы лечения.

Фульминантный гепатит: осложнения и методы их лечения

Осложнения	Лечение
– Сепсис <i>Раннее лечение</i>	Ванкомицин, ципрофлоксацин
– Коагулопатия	Плазма, АТ, кровь, тромбоциты
– Почечная недостаточность <i>Раннее лечение</i>	Гемофильтрация и диализ
– Недостаточность кровообращения	Заместительное введение жидкости, плазмы, иногда дополнительно норадреналина
– Дыхательная недостаточность	Искусственное дыхание
– Отек мозга	Измерение внутричерепного давления, маннитол

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**Трансплантация печени при острой печеночной недостаточности**

Несмотря на интенсивную терапию, летальность при печеночной недостаточности остается высокой (см. «Прогноз»).

За период наблюдения, составивший 3 года, трансплантация печени была рекомендована 26 из 73 больных (36%) с острой печеночной недостаточностью. Критериями отбора больных служили длительность печеночной комы (более 24 ч при коме III–IV стадии), падение протромбинового времени и продолжающееся нарастание уровня билирубина. Трансплантацию печени удалось провести 16 из 26 пациентов. 9 из них (56%) перенесли операцию, а выживаемость в течение 1 года составила 55%.

Выживаемость пациентов без трансплантации печени отчетливо зависела от стадии печеночной энцефалопатии. При I–II стадии она составляла 95% и падала до 34% при дальнейшем углублении комы.

Какими критериями можно руководствоваться для оценки целесообразности трансплантации печени при фульминантном гепатите?

Многовариантный анализ, который был проведен у 98 больных печеночной энцефалопатией, возникшей в результате острой инфекции ВГВ, с летальностью 73%, свидетельствовал о том, что независимыми факторами прогноза можно считать концентрацию креатинина в сыворотке и содержание фактора V при поступлении больных.

Если концентрация фактора V меньше 15%, то обычно никто из больных не выживает. Помимо лабораторных показателей, необходимо учитывать возраст пациентов. Французские авторы считают трансплантацию печени показанной тогда, когда больной острым вирусным гепатитом находится в заторможенном или коматозном состоянии и концентрация фактора V менее 20% (если больной моложе 30 лет) или менее 30% (когда больной старше 30 лет). Плохим прогностическим признаком является также

повышенный уровень креатинина в сыворотке (более 1,5 мг/дл). Авторы пришли к заключению, что у больных HBsAg-положительным фульминантным гепатитом при снижении концентрации фактора V ниже 15% по сравнению с нормой и/или повышении креатинина в сыворотке выше 1,5 мг/дл необходимо принимать решение о трансплантации печени.

Если оба показателя не соответствуют названным критериям, предлагается ежедневно следить за течением заболевания, также ежедневно поднимая вопрос о целесообразности трансплантации печени.

Решение о трансплантации печени при фульминантном гепатите остается трудным. При фульминантном течении болезни Вильсона эта операция является единственной возможностью радикального лечения. Проблема заключается в возможно более быстром подборе подходящего органа. В Европе и Соединенных Штатах Америки подходящий орган подыскивают в среднем за 2 дня. В такой ситуации не должны удивлять идеи трансплантации органа, взятого у живого донора. Недавно было опубликовано сообщение о подобном случае в Японии: часть печени отца была успешно пересажена тяжело больному сыну.

В указанный период пациенту следует проводить интенсивное лечение в условиях гепатологического центра. В отличие от почечной недостаточности, при печеночной недостаточности не существует временного аппаратного поддержания функции печени («гепатодиализ»). Весь накопленный опыт (геофильтрация, гемоперфузия через активированный уголь, венозный плазмообмен, гемодиализ) не привел к увеличению выживаемости. Более того, описаны случаи, когда венозный плазмообмен приводил к изменениям в легких (по типу прогрессирующей легочной недостаточности), как при массивных гемотрансфузиях.

К началу 90-х годов 10 центрами трансплантации печени, в которых в год проводится более 3 операций пересадки печени в связи с фульминантной печеночной недостаточностью, были представлены сообщения в общей сложности о 174 пациентах. Средняя выживаемость после операции составила 66% (с колебаниями от 58 до 73%) (рис. 27). Таким образом,

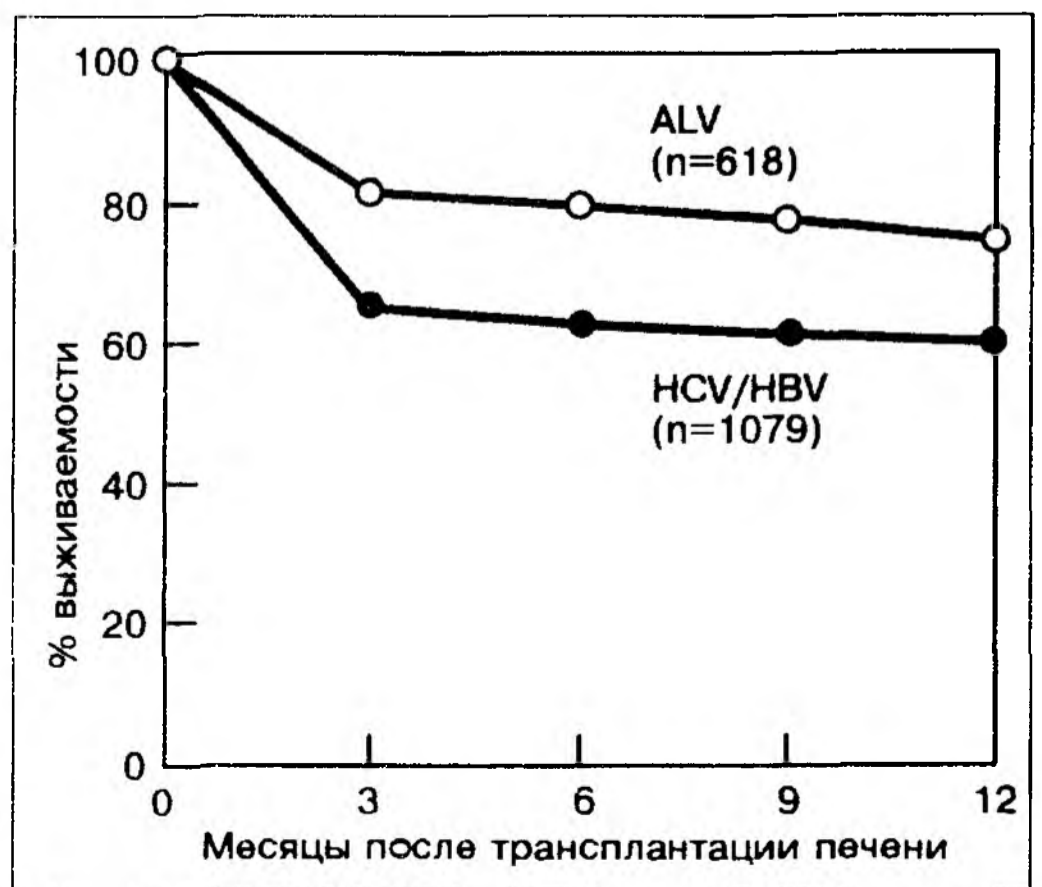


Рис. 27. Результаты трансплантации печени при фульминантном гепатите (по Lauchart, 1992)

трансплантация печени представляет собой существенный шаг вперед в лечении больных с фульминантной печеночной недостаточностью по сравнению с обычно применяемыми консервативными методами.

В заключение следует отметить, что трансплантация печени при фульминантном гепатите увеличивает выживаемость больных до 50–70%. При этом, однако, в подготовке к данному серьезному вмешательству сохраняются значительные технические и, естественно, психологические трудности. В центры трансплантации печени рекомендуется направлять тех больных с фульминантным гепатитом (часто молодого возраста), у которых обнаруживаются признаки печеночной энцефалопатии II стадии и выше. Если у больных наблюдаются признаки энцефалопатии IV стадии, тяжелая почечная недостаточность, сепсис и желудочно-кишечные кровотечения, то шансы на успех трансплантации печени становятся призрачными.

7.1.5. ПРОГНОЗ

Прогноз фульминантного гепатита остается плохим. Считают, что только каждый 5-й пациент выживает. Однако, как уже говорилось, прогноз фульминантного гепатита существенно улучшается при успешной трансплантации печени. С учетом общего плохого прогноза можно было бы считать оправданной трансплантацию печени всем больным с фульминантной печеночной недостаточностью. Однако многие работы свидетельствуют о том, что обратимое течение заболевания возможно у 18–26% больных (а по результатам недавнего сообщения, даже у 45% пациентов) и без трансплантации печени.

Это обстоятельство предполагает самую тщательную оценку прогноза заболевания вплоть до того момента, пока не будет найден подходящий орган для трансплантации.

Какими критериями целесообразно руководствоваться при оценке прогноза?

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Более старший возраст коррелирует с более низкой выживаемостью. Прогноз заболевания плохой у больных старше 40 лет (как, впрочем, и у детей моложе 10 лет).

Существенную роль играет стадия печеночной комы. Это не удивительно, поскольку энцефалопатия отражает степень нарушений функции печени.

По данным одного из наиболее крупных исследований, посвященных оценке прогноза острой печеночной недостаточности, выживаемость больных с I стадией комы составляет 66%, а с III стадией — лишь 42%. У больных с IV стадией комы выживаемость падает до 18% и ниже (см. табл. 31).

Как уже говорилось, клинический диагноз коагулопатии, почечной недостаточности и желудочно-кишечных кровотечений ассоциируется с очень плохим прогнозом. Напротив, частая необходимость интубации с применением искусственной вентиляции легких не оказывает, по-видимому, отрицательного влияния на течение заболевания.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Французские авторы изучали корреляцию между выживаемостью и частотой тех или иных маркеров гепатита. Выживаемость составила: при гепатите А — 33–61%, при гепатите В — 12–36%, при гепатите D — 45% и при гепатите ни-А ни-В — 9–19%.

Сообщалось, что у больных с фульминантным течением гепатита D выживаемость составляет в случае коинфекции 50%, а в случаях суперинфекции — 78%.

При печеночной недостаточности, вызванной интоксикацией парацетамолом, выживает более половины больных. На рис. 28 показаны показатели выживаемости больных в различные периоды начиная с середины 70-х годов. Можно отметить общую тенденцию к улучшению прогноза. Это связано в первую очередь с ранним распознаванием осложнений печеночной недостаточности и их своевременным лечением с применением методов интенсивной терапии.

ФИЗИКАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ

Печеночный запах и ежедневно контролируемое быстрое уменьшение печени при печеночной энцефалопатии являются плохими прогностическими признаками.

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Как уже говорилось выше, протромбиновое время служит хорошим индикатором степени нарушения функции печени. В качестве прогностического критерия давно используется уровень билирубина в сыворотке. Концентрация аммиака в сыворотке какого-либо значения для оценки прогноза не имеет.

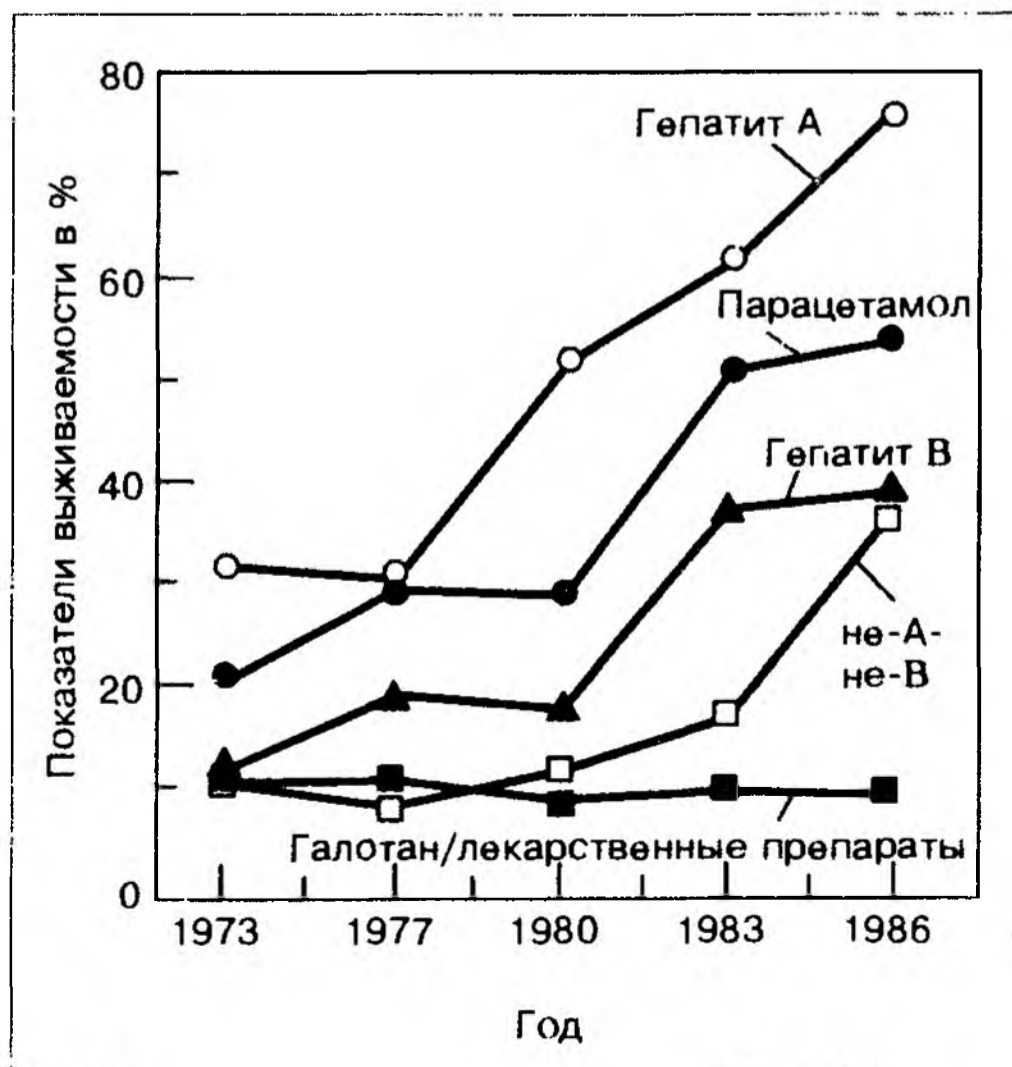


Рис. 28. Показатели выживаемости при фульминантном гепатите в 1973–1986 гг. Следует обратить внимание на то, что все больные имели печеночную энцефалопатию III–IV стадии (по R. Williams, 1991)

В табл. 37 и 38 представлены некоторые критерии, имеющие важное практическое значение для оценки прогноза у больных с острой печеночной недостаточностью.

Если больной выживает при фульминантном гепатите без трансплантации печени, то отдаленный прогноз оказывается, как правило, хорошим. Последствий в плане развития хронического гепатита опасаться не стоит.

7.2. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ ЗАТЯНУВШЕГОСЯ ТЕЧЕНИЯ

Если острый гепатит не излечивается в течение 3 мес (т.е. не исчезают клинические признаки и не нормализуются лабораторные показатели), то его определяют как гепатит затянувшегося течения. Нередко в подобных случаях в сыворотке сохраняются HBsAg и/или HBeAg.

Персистенция HBsAg еще не означает, однако, неизбежного перехода острого гепатита в хронический персистирующий или хронический активный гепатит. На практике можно сначала занять выжидательную позицию с тщательным контролем лабораторных показателей.

Если через 6–12 мес после начала острого гепатита в сыворотке больного продолжают определяться HBsAg и/или HBeAg, то рекомендуется биопсия печени.

Специального лечения острого гепатита затянувшегося течения не существует. Однако первые результаты ранней терапии острого гепатита С указывают на то, что в скором времени будет возможно активное лечение (по крайней мере, этой формы гепатита), например, с использованием ИФН- α . Большое значение имеют тщательное наблюдение за больными и устранение различных интоксикаций (прежде всего полный отказ от употребления алкоголя).

Особенно часто встречается затянувшееся течение острого гепатита С. Для него типичны колебания уровня трансаминаз. Без результатов биопсии печени трудно провести дифференциальную диагностику острого гепатита С затянувшегося течения и хронического гепатита С.

Таблица 37

Острая печеночная недостаточность. Оценка прогноза (1)

Группа 1:	например, гепатит А, интоксикация парацетамолом. Прогноз зависит от выраженности осложнений
Группа 2:	например, гепатит С, не-А-не-В, интоксикация галотаном, болезнь Вильсона. Прогноз плохой (летальность > 80%) независимо от осложнений (регенерация !)

Таблица 38

Острая печеночная недостаточность. Оценка прогноза (2)

<i>Благоприятный прогноз (общий)</i>	
–	Возраст (старше 10 лет и моложе 40 лет)
–	Короткий интервал между желтухой и печеночной энцефалопатией (< 7 дней)
–	Уровень билирубина < 18 мг/дл
–	Проба Квика > 25% (фактор VII и фактор V)
–	pH > 7,3 (интоксикация парацетамолом)
–	Размеры печени в динамике не изменяются

Эти данные свидетельствуют о том, что при остром гепатите затянувшегося течения излечение подтверждают не результаты лабораторных анализов, а гистологическое исследование биоптатов печени (о гепатите А затянувшегося течения см. в главе 1).

7.3. ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Холестатические формы гепатита известны сравнительно давно. Так, уже в 30-е годы Эппингер (Eppinger) описал «холангитическую» форму заболевания, основными клиническими проявлениями которой были лихорадка, зуд и желтуха. При лабораторных исследованиях отмечается значительное повышение уровня ферментов холестаза, тогда как активность трансаминаз оказывается повышенной лишь очень умеренно. В течение нескольких недель наблюдается концентрация билирубина в пределах 20 мг/дл. Желтуха сохраняется обычно в течение 8–29 нед. Затем по непонятным пока причинам ее выраженность начинает, как правило, быстро уменьшаться и больной полностью выздоравливает.

В последние 15 лет был достигнут значительный прогресс в диагностике вирусных гепатитов и показано, что холестатический вариант течения характерен только для вирусного гепатита А. Пока остается открытым вопрос о том, возможна ли подобная форма заболевания и при вирусном гепатите Е. Напротив, холестатический вариант течения вирусного гепатита В, С и D рассматривается как исключительная редкость. Если у больного выявляются указанные положительные вирусные маркеры, то диагноз острого вирусного гепатита должен вызывать большие сомнения. В таких случаях необходимо проводить активную дифференциальную диагностику и исключать другие заболевания с аналогичной картиной.

Совершенно очевидно, что подобное течение гепатита может создать серьезные диагностические и дифференциально-диагностические трудности. При дифференциальной диагностике необходимо в первую очередь исключить внепеченочную обтурацию, которую можно устранить хирургическим путем или с помощью оперативной эндоскопии. Ультразвуковое исследование в любом случае (в том числе и при высоком уровне билирубина) может дать ценную информацию о происхождении желтухи. Если эти методы не дают результата, показано эндоскопическое исследование с контрастированием желчных протоков.

При биопсии печени обнаруживаются явления холестаза, которые нередко «перекрывают» картину гепатита (обычно умеренно выраженного), также имеющуюся в биоптате.

Если названными методами удастся исключить внепеченочное препятствие, то можно спокойно ожидать постепенного исчезновения желтухи. По показаниям для борьбы с зудом назначают холестирамин.

Следует, по возможности, избегать активных хирургических вмешательств, поскольку в литературе описаны случаи развития у больных в подобных ситуациях острой печеночной недостаточности.

Долговременный прогноз гепатита с холестатическим вариантом течения хороший.

7.4. ВОЗВРАТНЫЙ ГЕПАТИТ

В связи с отсутствием перекрестного иммунитета возможны случаи многократного заболевания острым гепатитом, хотя и не очень частые. Эксперименты на животных показывают, что при вирусном гепатите С образования защитных антител не происходит, что обуславливает возможность многократной реинфекции (различными подтипами!). Известно, что люди, которые в детстве перенесли острый вирусный гепатит А, уже будучи взрослыми, могут заболеть вирусным гепатитом В и С.

Рецидивы гепатита (как повторные инфекции) наблюдались и после госпитализации. Рецидив гепатита в таких случаях следует рассматривать как следствие больничной инфекции.

С практической точки зрения рецидив может быть спровоцирован экзогенными факторами (алкоголь, слишком быстрый возврат к большой физической нагрузке и др.).

В общем, случаи возвратного гепатита все же сравнительно редки. Диагноз в таких ситуациях можно поставить только тогда, когда удастся твердо исключить заболевания, способные имитировать картину острого гепатита (см. главу 1).

8. ВИРУСОНОСИТЕЛИ

8.1. НОСИТЕЛИ ВГВ

8.1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «носители ВГВ» используют для обозначения лиц, инфицированных ВГВ, которые серологически по меньшей мере в течение 6 мес являются HBsAg-положительными, но у которых отсутствуют клинические и лабораторно-биохимические признаки острой инфекции.

Поскольку большинство вирусоносителей выявляются, как правило, случайно, и у них в этот момент чрезвычайно редко отмечаются признаки заболевания печени (если они вообще обнаруживаются), их называют «бессимптомными носителями». Это отнюдь не исключает автоматически хронических заболеваний печени с гистологической характеристикой от нормальной архитектоники печени («здоровые носители») до картины явного цирроза печени («больные носители»).

Выделение «здоровых» и «больных» носителей может привести к серьезным недоразумениям.

Представляется целесообразным использовать термин «носитель» для обозначения бессимптомного хронического носителя ВГВ, у которого при гистологическом исследовании не выявляются изменения структуры печени или они минимальны.

8.1.2. СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Долго полагали, что по результатам определения сывороточных маркеров ВГВ можно определить больного хроническим гепатитом или здорового носителя ВГВ. Большое внимание уделялось обнаружению у HBsAg-положительного больного HBeAg (ВГВ-ДНК) — маркера активной репликации вируса. В соответствии с этим дифференциальная диагностика хронического гепатита и неактивного носительства вируса проводилась на основании уровня трансаминаз, а также наличия или отсутствия репликации вируса.

Однако проспективные исследования показали, что эти две формы хронической инфекции ВГВ представляют собой, очевидно, лишь различные стадии инфекционного процесса. У большинства «здоровых» носителей ВГВ количество ДНК вируса в сыворотке настолько незначительно, что его не обнаруживают обычные методы. Если для обнаружения ВГВ-ДНК применяется существенно более чувствительная ПЦР, то ВГВ-ДНК может определяться в сыворотке и после элиминации HBeAg. Таким образом, здоровых носителей можно дифференцировать на основании степени репликации ВГВ.

Частота обнаружения ВГВ-ДНК с учетом временной зависимости представлена в табл. 39.

Частота обнаружения ВГВ-ДНК в сыворотке и печени после сероконверсии с учетом временной зависимости (по М.А. Logiot и соавт.: Hepatology, 1992, 15, 32)

	ВГВ-ДНК
НВеАg → анти-НВе	83% (сыворотка) 100% (печень)
НВsАg → анти-НВs*	58% (2 мес) 31% (6 мес) 15% (12 мес) ? (печень)

* ВГВ-ДНК-положительные случаи с низким титром (> 10 Е/л)

С течением времени репликационная активность заболевания снижается. Однако о полном излечении можно говорить только тогда, когда результаты исследования ВГВ-ДНК (по крайней мере, в сыворотке) с помощью ПЦР становятся отрицательными.

Осторожность в отношении предположения о «здоровом» носительстве рекомендуется соблюдать и у тех лиц, у которых произошла сероконверсия (НВеАg/анти-НВе и НВsАg/анти-НВs), но продолжает выявляться ВГВ-ДНК. В указанных случаях, несмотря на отрицательные результаты исследования НВsАg, ни в коей мере нельзя исключать хроническую гепатопатию (табл. 40).

В этом аспекте представляет интерес наблюдение (рис. 29), в котором у пациентки (без каких-либо клинических симптомов с самого начала), несмотря на обнаружение репликационной активности в сыворотке (положительный НВеАg), многие годы сохранялась полностью нормальная функция печени, в связи с чем ее по праву можно было отнести к «бессимптомным носителям».

Если обследовать таких бессимптомных носителей с использованием методов молекулярной биологии (в сравнении с больными хроническими заболеваниями печени), то в бессимптомной фазе не удастся обнаружить мутаций ни в рге-ядерном, ни в ядерном регионе. Однако примерно через 2 года после первого повышения уровня трансаминаз можно наблюдать

Частота выявления ВГВ-ДНК (с помощью ПЦР) при хронических гепатитах с различными серологическими маркерами в случаях излеченного гепатита (по Капеко и соавт.: PNAS, 1989, 86, 312)

	НВsАg	анти-НВs	ВГВ-ДНК-положительные (ПЦР)
Хронический гепатит	+	—	96%
Хронический гепатит	—	+	37%
Излеченный гепатит	—	+	0%

мутацию в ядерном регионе (за-мещение изолейцина лейцином в кодоне 97). Примечательно оказа-лось накопление мутаций в узком сегменте гена: у 14 из 15 больных регион мутаций ограничивался областью из 11 аминокислот! Если принять во внимание, что эти му-тации по времени совпадают с развитием некроза печеночных клеток после многолетнего бес-симптомного носительства, то становится понятной гипотеза, согласно которой некроз печеноч-ных клеток, обусловленный це-ленаправленной атакой новых структур, осуществляемой Т-лим-фоцитами, является следствием описанного накопления мутаций в определенном участке гена.

Мутация в пре-ядерном реги-оне (см. рис. 29) обнаруживалась лишь у тех пациентов, у которых уже выявлялись мутации в гипер-вариабельном регионе ядерного пептида или были предшествую-щие мутации в ядерном регионе.

Какие же клинические выводы можно сделать в отношении обнаружи-ваемых маркеров, с помощью которых мы осуществляем дифференциаль-ную диагностику хронического гепатита и бессимптомного носительства?

Как уже говорилось, бессимптомное носительство с биохимически и ги-стологически мягким течением вирусного гепатита В могло коррелировать с отсутствием мутаций в определенном регионе гена. Обнаружение мутаций, которые, возможно, возникли в результате иммунной селекции, клинически коррелировало с прогрессивным течением гепатопатии (см. рис. 29).

Это означает, что обнаружение мутации в определенном регионе гена с помощью молекулярно-биологических методов может служить важным маркером потенциального риска прогрессирующего течения заболевания.

Какова взаимосвязь между выявлением мутаций и серологическим (HBeAg/антиHBe) статусом пациента?

У всех анти-HBe-положительных больных хроническим гепатитом и у 11 из 13 HBeAg-положительных пациентов с этим же заболеванием обнаруживались мутации в пре-ядерном регионе. Однако подобные мутации отмечаются и у анти-HBe-положительных бессимптомных носителей, так что связь между мутацией в пре-ядерном регионе и развитием некроза пе-ченочных клеток нельзя считать абсолютной. Кроме того, можно было бы рассматривать эту мутацию в рамках компенсаторного механизма, который

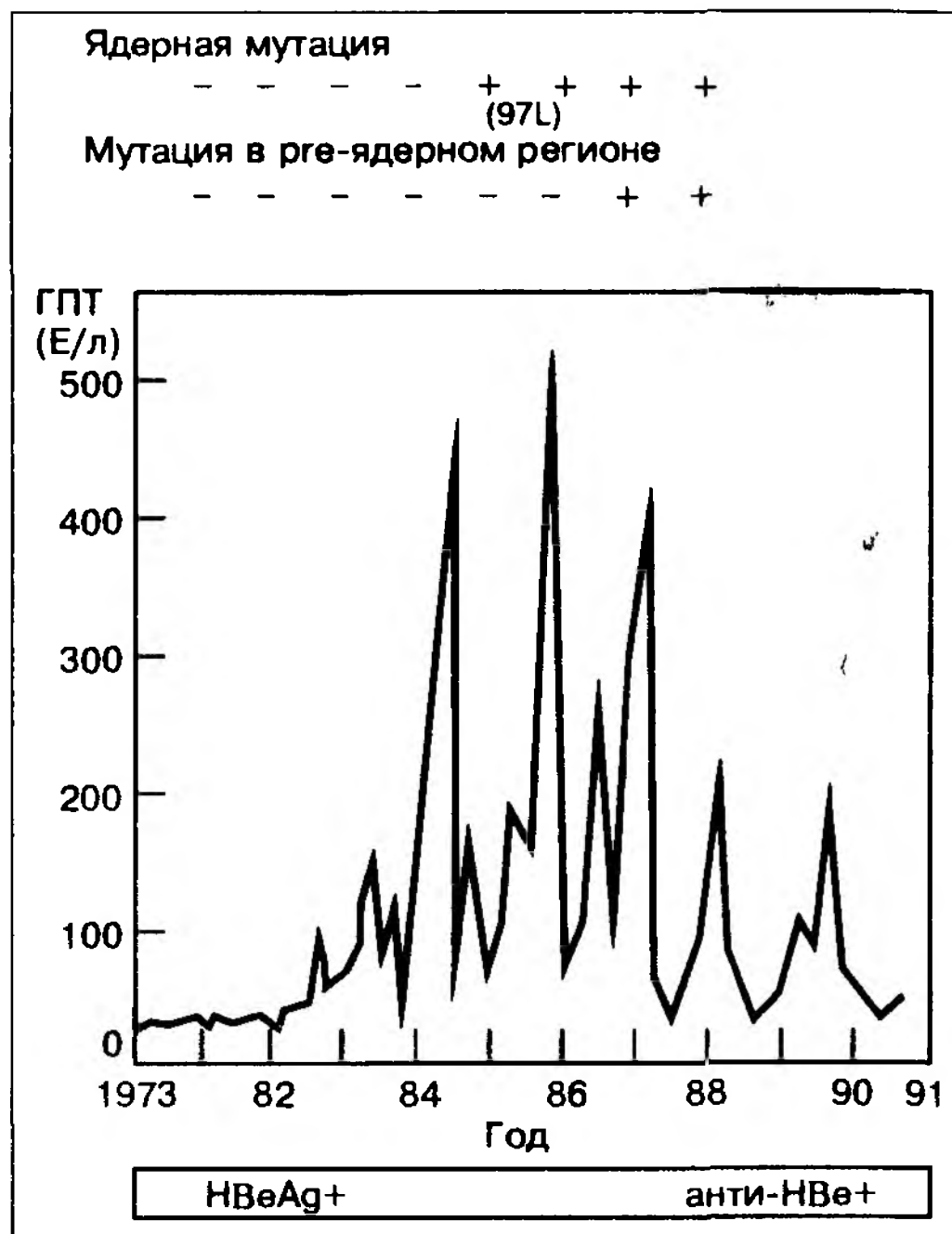


Рис 29 Значение мутаций в пре-ядерном гене у HBeAg-положительного и анти-HBe-положительного больного с бессимптомным носительством и последующим хроническим гепатитом В (по T Ehata и соавт 1992)

позволяет ВГВ уменьшить продукцию вирусных протеинов и тем самым избежать иммунного ответа хозяина.

Обобщая приведенные выше данные, можно заключить, что в раннюю фазу хронической инфекции ВГВ («дикий» тип) и хозяин в значительной мере иммунотолерантны. Если же, однако, возникают мутации в ядерном гене ВГС, то иммунотолерантность может нарушаться, иницируя с помощью цитотоксичных Т-лимфоцитов иммунный ответ. В рамках механизмов адаптации в результате возникают мутации в нескольких (правда, достаточно ограниченных) участках гена. В итоге появляются новые «целевые» структуры для действия цитотоксичных Т-лимфоцитов. Эти структуры существуют до тех пор, пока эпитоп полностью не элиминируется или не потеряет способность стимулировать реакции цитотоксичности.

Данные результаты показывают целесообразность применения современных методов генной технологии в клинической гепатологии. Эти методы позволяют решить клинически чрезвычайно важные дифференциально-диагностические вопросы на молекулярном уровне. Все это свидетельствует о значительном прогрессе, который в ближайшие годы найдет свое отражение в клинической практике.

8.1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота HBsAg-положительного носительства составляет в Германии примерно 0,3–0,5%. Если в Центральной Европе эта частота сравнительно низкая, то в некоторых областях земного шара, например на Дальнем Востоке и в Африке, она оказывается очень высокой (до 30%). Число носителей ВГВ во всем мире составляет в настоящее время ориентировочно 300 млн человек. Следует отметить значительные различия в частоте носительства, связанные с расовыми и этническими факторами. По-прежнему предполагается наследственная предрасположенность к хронической инфекции ВГВ. Однако исследования, проведенные у близнецов как с полным выздоровлением после вирусного гепатита В, так и с его хроническим течением, свидетельствуют против роли генетического контроля как первичного фактора. Имеющиеся в настоящее время данные об антигенах гистосовместимости и о частоте элиминации HBsAg после инфекции слишком противоречивы и не позволяют сделать какие-либо общие выводы.

8.1.4. ФОРМИРОВАНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА

Факторы риска, которые повышают вероятность развития носительства ВГВ, хорошо известны. В связи с этим в табл. 41 приводится влияние возраста, в котором впервые возникла инфекция, на частоту развития носительства в дальнейшем.

Как следует из таблицы, наибольший риск развития носительства отмечается в самом раннем возрасте. В плане отдаленных последствий маленьких детей можно также, по всей вероятности, считать угрожаемыми в отношении возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. Наряду с возрастом существенную роль играют риск инфицирования (беспорядочные половые связи, пристрастие к наркотикам) и иммунный статус. Последний фактор

Таблица 41

Частота развития статуса носительства в зависимости от возраста (R.S.Koff, 1981)

Инфекция впервые возникла в возрасте	Число больных	Число носителей
0—1 год	170	131 (77%)
1—10 лет	175	75 (43%)
20—30 лет	324	23 (7%)

имеет значение в первую очередь у больных с заболеваниями почек, которым проводится гемодиализ, а также у пациентов с лимфомами. В связи с этим важно отметить, что лишь 3% всех носителей ВГВ имеют в анамнезе указания на перенесенный острый гепатит. У большинства носителей инфицирование ВГВ субклиническое. Факторы самого вируса, обуславливающие в экспериментах на животных персистенцию ВГВ, изучены плохо (если не считать количества попавшего в организм инфицированного материала). Опыты по заражению, проведенные на шимпанзе, показывают, что введение больших количеств вируса обычно ведет к клинически выраженному острому гепатиту с последующим полным выздоровлением. Напротив, при введении небольших количеств вируса часто развивается субклиническая инфекция ВГВ с последующим формированием носительства.

8.1.5. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Продолжительное течение гепатита В у хронических носителей ВГВ является правилом. При этом положительный НВsAg может сохраняться до 20 лет. Частота элиминации НВeAg из сыворотки в таких случаях достигает 16% в год, тогда как частота элиминации НВsAg (полученная при обследовании почти 800 доноров крови) составляет самое большое 2% в год.

Многолетнее носительство ВГВ чревато потенциальным развитием многих заболеваний:

- а) суперинфекции ВГD;
- б) суперинфекции ВГС;
- в) развитием хронической гепатопатии;
- г) развитием первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Суперинфекции ВГС следует опасаться прежде всего в странах с высоким уровнем носительства ВГС, например в Африке, Китае, Центральной Америке. Это обоснованные опасения, поскольку суперинфекция ведет, как правило, к тяжелому течению болезни с возможным исходом в быстро прогрессирующий хронический гепатит. Наблюдаются также случаи фульминантного течения.

При указанном осложнении носитель ВГВ расценивается сначала как больной «острым гепатитом В». При этом, однако, заболевание имеет в типичных случаях быстро прогрессирующее течение, несмотря на наличие серологических маркеров, указывающих как будто бы на неактивную инфекцию ВГВ (отрицательные результаты определения анти-НВс-IgM).

Развитие хронической гепатопатии с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному возможно в первую очередь в тех странах, где решающую роль играет вертикальный путь передачи ВГВ от матери ребенку.

Суперинфекция ВГС у хронических носителей ВГВ встречается сравнительно редко: из 136 HBsAg-положительных и ВГВ-ДНК-положительных больных в Италии лишь 11 пациентов (8%) оказались анти-ВГС-положительными. Среди анти-НВе-положительных, ВГВ-ДНК-отрицательных, ВГД-отрицательных больных частота положительных анти-ВГС была существенно выше (35%). Ни у одного анти-НВе-положительного «здорового» носителя ВГВ не были обнаружены анти-ВГС в сыворотке.

Сразу, как правило, трудно предсказать характер длительного носительства. При гистологическом контроле носительства у 18 перинатально инфицированных детей через 7 лет выявлялись лишь очень незначительные изменения структуры печени без признаков хронического активного гепатита или цирроза печени. Подобные осложнения могут подкрадываться незаметно (несмотря на бессимптомное течение), большая часть больных циррозом печени, вызванным ВГВ, умирает в Тайване от этого заболевания в возрасте от 50 до 60 лет. Это означает, что, по крайней мере, в странах с высокой частотой вертикальной передачи ВГВ развитие цирроза печени (через промежуточные стадии хронического персистирующего и хронического активного гепатита) может происходить незаметно.

Первичная гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее опасным отдаленным осложнением вирусносительства. Полагают, что в Центральной Африке, где инфицированность ВГВ особенно высока, у 1 из 250 носителей ВГВ со временем развивается первичная гепатоцеллюлярная карцинома. Сходные данные были представлены из Китая и Японии.

Смертность от гепатоцеллюлярной карциномы у мужчин, являющихся носителями ВГВ, оказывается в 44–210 раз выше, чем среди лиц без такого носительства.

Развитие первичной гепатоцеллюлярной карциномы может быть совершенно различным в каждом отдельном случае.

На рис. 30. схематически показана активность течения заболевания у 3 носителей ВГВ. Все они были инфицированы перинатально.

Отчетливо видно, что в первом случае при «немой» клинике первой манифестацией заболевания оказались симптомы первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Во втором случае были рецидивирующие фазы высокой активности заболевания с четким клиническим выражением.

В третьем случае представлено «ползучее», медленно прогрессирующее течение, которое началось бессимптомным («здоровым») носительством, затем перешло в промежуточную стадию хронического гепатита и цирроза печени и вылилось в итоге в гепатоцеллюлярную карциному. Вопрос о том, характерна ли такая последовательность для жителей Центральной Европы, а также для тех лиц, которые инфицировались ВГВ в более поздний период жизни, остается очень спорным.

У лиц, которые инфицировались ВГВ, уже будучи взрослыми, и затем стали вирусносителями, согласно последним данным (табл. 42 и 43), отдаленный

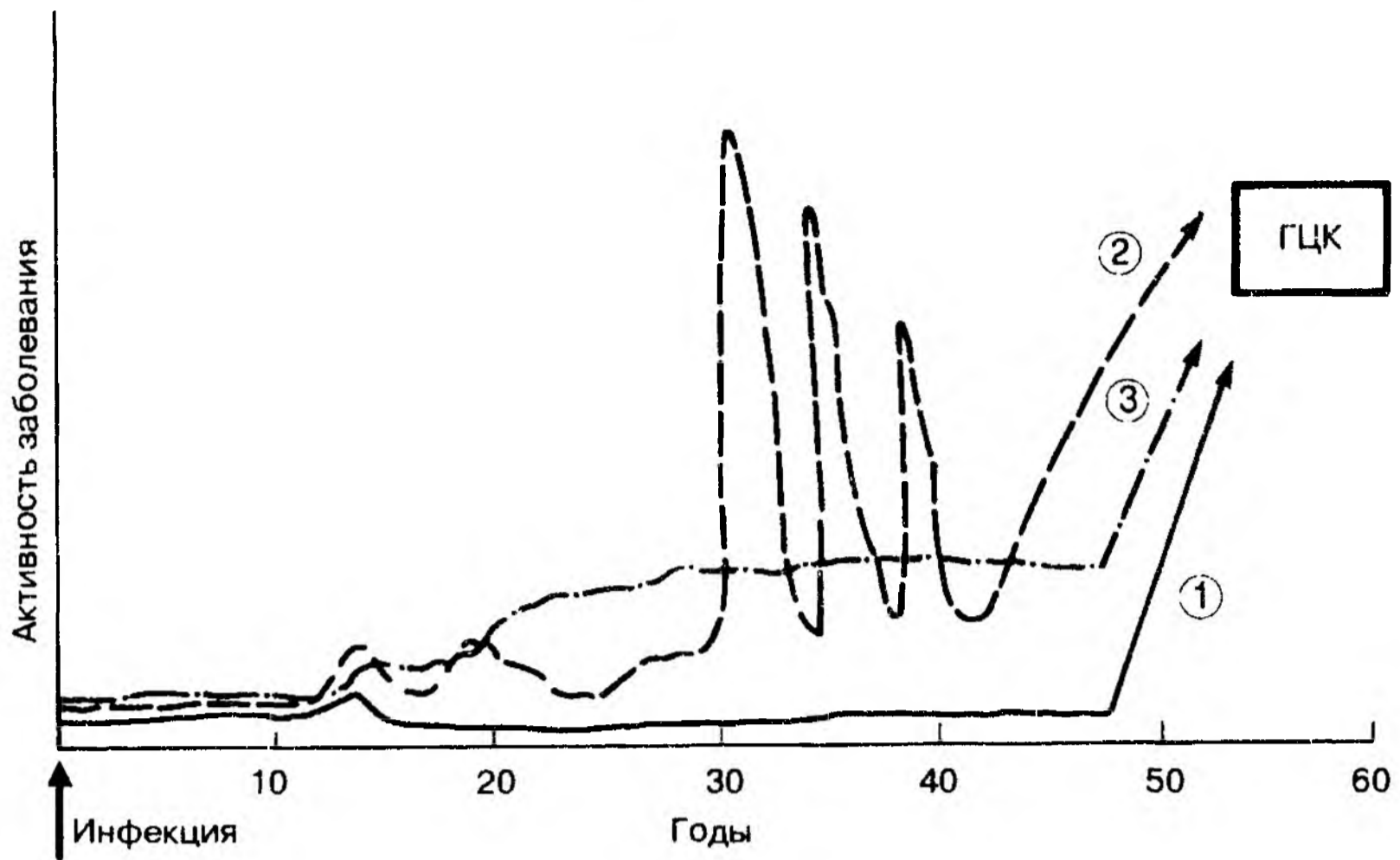


Рис. 30. 3 случая развития гепатоцеллюлярной карциномы при различном предшествующем течении заболевания у носителей ВГВ

Таблица 42

Естественное бессимптомное носительство ВГВ
(диагноз поставлен по данным исходного гистологического исследования)¹
(по R. de Franchis и соавт.: Ann. Int. Med., 1993)

Гистологический заключительный диагноз	Сыворотка	
	НВеAg+	анти-НВе+
Нормальная структура печени	0	7
Минимальные изменения	1	45
Жировая инфильтрация печени	0	16
ХПГ (хронический персистирующий гепатит)	1	17
Слабо выраженный хронический активный гепатит	2	3

¹ Средний возраст 31,5 года (от 19 до 56 лет) (n = 92)

Таблица 43

Естественное бессимптомное носительство ВГВ (текущий гистологический контроль)
после наблюдения, проводившегося в среднем в течение 11 лет
(по R. de Franchis и соавт.: Ann. Int. Med., 1993)

Взаимосвязано с ВГВ	
ГПГ + повышение гистологическое ухудшение	3/68 (4%)
Инфекция ВГВ/ВГД	1/68 (1,4%)
ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома)	0/68
Смерть в результате печеночной недостаточности	0/91

прогноз благоприятный. В отличие от ВГВ-положительных больных с длительным течением гистологически активного хронического заболевания печени, у названных лиц не наблюдалось суперинфекции ни ВГД, ни ВГС, ни развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

8 1 6 ДИАГНОСТИКА

Диагностика HBsAg-положительного вирусоносительства с симптомами хронической гепатопатии обычно сравнительно несложна, поскольку у таких пациентов всегда обнаруживаются характерные изменения лабораторных биохимических показателей.

Биопсия печени в таких случаях может дать быстрый ответ на вопрос, скрывается ли за этими симптомами хронический гепатит или нет.

Как известно, повышение уровня трансаминаз у носителя ВГВ далеко не в каждом случае свидетельствует о серьезном хроническом заболевании печени. Если, однако, патологический уровень ГПТ обнаруживается при многократном определении, то диагноз клинически значимой хронической гепатопатии становится вполне вероятным.

Среди 503 HBsAg-положительных пациентов с многократно подтвержденной нормальной активностью ГПТ в сыворотке гистологические признаки хронической гепатопатии обнаруживались лишь у 6 больных, тогда как среди 293 пациентов с многократно выявленным повышением уровня трансаминаз указанные признаки отмечались у 62 больных. С практической точки зрения у вирусоносителя целесообразно проводить биопсию печени, если у него многократно выявляется повышенная активность ферментов в сыворотке.

8 1 7 НОСИТЕЛЬСТВО ВГВ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Пациенты-носители, сыворотка которых потенциально инфицирована, представляют собой в больничных условиях наряду с пациентами, которым проводится гемодиализ, важный источник инфекции. В отделениях повышенного риска некоторых центров (отделения гемодиализа, онкологические отделения, отделения трансплантации) при приеме на работу отдают предпочтение анти-HBs-положительным врачам и медсестрам, обладающим иммунитетом к повторной инфекции ВГВ или вакцинированным. В свою очередь все больший интерес вызывает вопрос о том, в какой мере HBsAg-положительные носители, занятые в системе здравоохранения, представляют риск для пациентов.

Этот вопрос касается всех врачей и в первую очередь хирургов и стоматологов, в меньшей степени он затрагивает медсестер. В медицинских учреждениях Мюнхена частота выявления HBsAg у зубных врачей (3,5%) существенно превышает средние показатели для всего населения. В США выявлена сходная повышенная частота инфицированности стоматологов и ВГС (см. главу «Острый вирусный гепатит С»). По-прежнему встречаются небольшие эндемии гепатита после зубоврачебных манипуляций. Однако это сравнительно редкие ситуации. Тем не менее HBsAg-положительным носителям, имеющим профессию стоматолога, рекомендуется работать в

перчатках. Столь же важным, как и вопрос о возможной передаче ВГВ от ВГВ-положительного врача, в частности стоматолога, пациентам следует считать вопрос о том, в какой мере инфицированные пациенты, часто остающиеся не распознанными при лечении в отделениях общего профиля, представляют опасность для врачей и другого медицинского персонала.

По этому вопросу мы располагаем очень скудными данными. Однако первое исследование показывает, что, если в больничных учреждениях соблюдаются обычные санитарно-гигиенические предписания, опасность внутрибольничного инфицирования очень невысока.

8 2 НОСИТЕЛЬСТВО ВГС

У ВГС-положительных больных для подтверждения диагноза проводится тест RIBA-II. У большей части пациентов с положительным тестом RIBA-II обнаруживаются признаки активной репликации ВГС. У такого пациента приходится решать вопрос о том, страдает ли он заболеванием печени или имеет «здоровое» носительство ВГС. При нормальном уровне трансаминаз следует думать скорее о здоровом вирусоносительстве, нежели о заболевании печени. Табл. 44 показывает, однако, что нормальный уровень трансаминаз не может считаться надежным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим определенно ответить на этот вопрос. Из 23 RIBA-положительных пациентов 16 оказались также ВГС-РНК-положительными. Лишь у части этих больных отмечался повышенный уровень трансаминаз (понятно, что у них выявлялись и гистологические признаки хронического гепатита). Однако гистологическая картина хронического гепатита могла обнаруживаться также и у ВГС-РНК-положительных пациентов с нормальной активностью трансаминаз (табл. 45). Это означает, что только на основании определения уровня трансаминаз среди ВГС-РНК-положительных пациентов трудно надежно выделить лиц со «здоровым» носительством ВГС.

Представляется оправданным расширение показаний к проведению биопсии печени у RIBA-II-положительных и/или ВГС-РНК-положительных (по данным ПЦР) больных вне зависимости от активности трансаминаз.

Правда, итальянские исследования свидетельствуют о том, что, по всей вероятности, очень редко и у очень небольшого числа лиц действительно возможно «здоровое» носительство ВГС. Отдаленные перспективы этого носительства пока остаются неясными.

Таблица 44

Носители ВГС. Значение определения ВГС-РНК и уровня трансаминаз в сыворотке у 23 RIBA-II-положительных больных (по A Alberti и соавт Lancet, 1982)

ВГС-РНК	Нормальный уровень трансаминаз
положительная 16/23	9/16 (56%)
отрицательная 7/23	7/23 (100%)

**Гистологическая картина печени в зависимости от результатов определения
ВГС-РНК в сыворотке 23 RIBA-II-положительных носителей ВГС
(по A. Alberti и соавт.: Lancet, 1982)**

ВГС-РНК	Нормальный уровень трансаминаз
положительная 16/23	16/23 (100%)
отрицательная 7/23	0/7 (0%)

8.3. НОСИТЕЛЬСТВО ВГА

До сих пор нет никаких клинических, эпидемиологических, серологических или гистологических доказательств возможности персистенции инфекции ВГА. Более того, считается установленным, что вирусный гепатит А самоизлечивается и при нем не бывает вирусоносительства.

8.4. НОСИТЕЛЬСТВО ВГЕ

Хронические носители ВГЕ до настоящего времени не известны.

8.5. НОСИТЕЛЬСТВО ВГД

Обнаружение анти-ВГД в сыворотке выделяет внешне здоровых HBsAg-положительных носителей, у которых риск по заболеванию печени в 4 раза выше, чем у обычных носителей ВГВ.

Обнаружение ВГД у бессимптомного носителя ВГВ требует диагностической биопсии печени.

8.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

В Германии частота носительства ВГВ среди населения составляет 0,3—0,5%. Эти лица представляют опасность как для себя, так и для других людей. При отсутствии клинических симптомов они часто выявляются при случайных обследованиях, например, при рассмотрении документов медицинскими страховыми компаниями. Для практического врача важно, что дальнейшее обследование с проведением биопсии печени рекомендуется тогда, когда одновременно при динамическом контроле обнаруживается повышенная активность трансаминаз. Это относится в первую очередь к тем лицам, у которых выявляются серологические маркеры острой репликации вируса (т.е. не только HBsAg, но и ВГВ-ДНК). В плане отдаленного наблюдения за такими лицами целесообразно определение содержания альфа-1-фетопротейна в сыворотке. При обнаружении его повышения проводятся дальнейшие исследования с целью своевременной диагностики первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Это касается прежде всего людей, инфицированных в период новорожденности, а также тех у кого при гистологическом исследовании выявляются признаки хронического гепатита.

Важным практическим аспектом представляется своевременное обследование лиц, окружающих вирусоносителя (особенно половых партнеров), для последующей по возможности быстрой активной вакцинации анти-НВс-отрицательных лиц.

Носительство ВГС также считается возможным. В ФРГ примерно 0,3% доноров крови инфицированы этим вирусом. Если при обследовании таких лиц выявляются признаки активной репликации вируса (обнаружение в сыворотке ВГС-РНК и повышенного уровня трансаминаз), то в большинстве случаев это не безобидное носительство вируса, а хронический гепатит. У ВГС-РНК-положительного пациента с нормальной активностью трансаминаз нельзя исключить хронического вирусного гепатита С. Подобные ситуации бывают не редко при волнообразном течении гепатита С. Точный диагноз в таких случаях возможен только при гистологическом исследовании печени.

9. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГЕМОДИАЛИЗА

9.1. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ОБСЛУЖИВАЮЩЕГО ПЕРСОНАЛА

Частота острого гепатита у врачей и медсестер в отделениях гемодиализа коррелирует с частотой контактов с пациентами. Опасность инфицирования в указанных отделениях очень высока, поскольку сыворотка большинства HBsAg-положительных больных отделений гемодиализа одновременно и HBeAg-положительная. В 15 американских центрах гемодиализа у 2,4% работающих там врачей обнаружили HBsAg в сыворотке. Это по меньшей мере в 5 раз превышает средние показатели для всего населения. В отличие от HBsAg-положительных больных, которые представляют собой важный источник инфекции в отделениях гемодиализа, вирусный гепатит А в указанных отделениях в этом плане никакой роли не играет. Острый гепатит у врачей и медсестер отделений гемодиализа обычно протекает тяжело. По-прежнему существует возможность смертельных исходов во время таких локальных эндемий. В отделениях гемодиализа, относящихся к отделениям повышенного риска, необходимо проводить все мероприятия, направленные на предупреждение заболеваний острым гепатитом (см. раздел 2.13.).

Диагностика и лечение гепатита у врачей и обслуживающего персонала отделений гемодиализа осуществляются в соответствии с общепринятыми принципами (см. главы 2 и 3).

9.2. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ ГЕМОДИАЛИЗА

У больных отделений гемодиализа гепатит В протекает иначе, чем у обслуживающего персонала. Возможно, это связано с тем, что у больных снижен иммунитет в результате основного заболевания. Классическое течение острого гепатита с желтухой, болями в конечностях, желудочно-кишечными расстройствами у таких больных бывает редко.

При лабораторном биохимическом исследовании также обнаруживаются лишь умеренное повышение уровня трансаминаз и близкое к верхней границе нормы содержание билирубина.

Неудивительно, что клинически острый гепатит у больных отделений гемодиализа часто не распознается. Многим больным отделений гемодиализа иммунный статус не позволяет элиминировать HBsAg и/или HBeAg из сыворотки.

Проведенные ранее исследования показали: у HBsAg-положительных больных отделений гемодиализа прогноз после трансплантации почек хуже, чем у HBsAg-отрицательных пациентов. Более новые данные по 4-летней

выживаемости HBsAg-положительных и HBsAg-отрицательных больных (соответственно 78 и 85%) не выявили между ними достоверных различий. Последние данные, полученные при наблюдении за 98 HBsAg-положительными больными и 31 HBsAg-отрицательным пациентом после трансплантации почек, свидетельствовали об идентичности показателей выживаемости. Частота реакций отторжения также оказалась приблизительно сходной (соответственно 64 и 71%).

Последнее исследование, подтвердившее известные выводы, показало, что риск развития хронического гепатита после трансплантации почек у HBsAg-положительных пациентов существенно выше (88%), чем у больных, которые к моменту трансплантации почек оставались HBsAg-отрицательными (4%).

Тем не менее, несмотря на значительный риск развития (или ухудшения течения) хронического гепатита В после трансплантации почек у HBsAg-положительных пациентов отделений гемодиализа, трансплантация у таких больных целесообразна, поскольку ожидаемая продолжительность жизни после операции не отличается от таковой у HBsAg-отрицательных пациентов.

У больных острым гепатитом, развившимся после трансплантации, серьезные реакции отторжения встречаются крайне редко (если они вообще встречаются), так что показания к лечению азатиоприном у таких пациентов обычно отсутствуют.

Сдержанный подход к назначению подобных препаратов определяется еще и высокой летальностью от суперинфекции у реципиентов вне зависимости от того, являются ли они HBsAg-положительными или у них имеется гепатит другой этиологии. Некоторые нефрологи рекомендуют быть чрезвычайно осторожными при назначении иммуносупрессивных препаратов таким пациентам. HBsAg-положительные больные, которым предстоит трансплантация почек, должны быть максимально защищены не только от вирусного гепатита В и его последствий, но и от вирусного гепатита С. В любом случае переливаемая таким лицам кровь должна пройти тщательную проверку в отношении ВГС (в Федеративной Республике Германия такое тестирование является обязательным).

Специального лечения гепатита у больных отделений гемодиализа не существует. В профилактике заболевания большое значение имеют оборудование мест для гемодиализа, а также отдельное лечение в центрах гемодиализа HBsAg-положительных и HBsAg-отрицательных больных. Несомненно, что своевременное проведение активной защитной вакцинации против гепатита играет важную роль в решении данной проблемы.

9.3. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ ГЕМОДИАЛИЗА

Многочисленные работы подчеркивают значение гепатита ни-А ни-В (вирусный гепатит С) в отделениях гемодиализа. Частота выявления анти-ВГС у больных отделений гемодиализа различная. Не в последнюю очередь это связано с различием применяемых диагностических методов. Так, при использовании тестов 1-го поколения среди 149 больных отделений

гемодиализа положительные результаты были получены в 13,4% случаев. Лишь у трети этих больных при ежемесячном контроле в течение 19 мес обнаруживался повышенный уровень трансаминаз.

Сходные данные о частоте выявления ВГС получены в Японии: у больных отделений гемодиализа этот показатель составил 20,4%, у обслуживающего персонала — 0,7%.

Существенно более высокий уровень инфицирования (45,5%) отмечен в Саудовской Аравии. Высокая частота выявления положительных анти-ВГС коррелировала с продолжительностью гемодиализа и количеством перелитой крови.

По данным итальянских и французских авторов, частота обнаружения положительных анти-ВГС у больных отделений гемодиализа составляет приблизительно 25% .

Частота инфекции ВГС в значительной мере зависит от вида гемодиализа. Так, у больных, которые лечатся в центре гемодиализа, частота вирусного гепатита С составляет 27%, у пациентов, которым гемодиализ проводится в домашних условиях, — 10%, у больных, получающих перитонеальный диализ, — лишь 5%.

Связь между частотой гемотрансфузий и развитием гепатита С у больных отделений гемодиализа считается вполне вероятной.

Как протекает инфекция ВГС у больных, которым проводится гемодиализ?

Данные по этой проблеме скудные. В исследовании французских авторов, проведенном у 27 анти-ВГС-положительных больных, перенесших трансплантацию почек, у трети пациентов анти-ВГС обнаруживались уже к моменту операции. У 40,8% больных инфицированность ВГС была выявлена в среднем через 95 мес после трансплантации почек. Из тех пациентов, которые к моменту трансплантации уже были анти-ВГС-положительными, 22% утратили антитела (в среднем через 112 мес). Независимо от гистологической картины печени, а также от наличия или отсутствия анти-ВГС показатели выживаемости больных или трансплантата существенно не различались, так что в данном случае можно говорить о ситуации, аналогичной таковой при инфекции ВГВ.

Строгое соблюдение гигиенических мер, направленных на предупреждение инфекции ВГВ, а также защитная вакцинация и проверка всей консервированной крови на ВГВ привели к тому, что в отделениях гемодиализа большее значение приобрел вирусный гепатит С. Это побудило некоторых авторов рекомендовать при лечении больных отделений гемодиализа, инфицированных ВГС, в первую очередь тех, у кого одновременно выявляются положительные анти-ВГС и повышенный уровень трансаминаз (примерно треть всех анти-ВГС-положительных больных отделений гемодиализа), соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с подтвержденной инфекцией ВГВ («желтые отделения»). Следует еще раз указать на то, что для подтверждения активной инфекции ВГС у больных отделений гемодиализа (с ослабленным иммунитетом) можно определять ВГС-РНК в сыворотке.

Показано, что своевременное распознавание лиц, инфицированных ВГС, способно уменьшить распространение инфекции ВГС в отделениях гемодиализа. Представляется целесообразным сохранить специальные «желтые отделения» для инфицированных больных.

Возможность передачи ВГС членам семьи ВГС-положительных больных, которым проводится гемодиализ, изучалась до сих пор на очень небольшом материале. Первые результаты свидетельствуют, что лишь 7% членов семьи ВГС-положительных больных, получающих гемодиализ (прежде всего супруги— половые партнеры), оказываются инфицированными ВГС. Эти цифры сопоставимы с показателями инфицированности членов семьи обычных людей с хронической инфекцией ВГС.

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что целесообразно обследовать всех больных, находящихся в отделениях гемодиализа, (предпочтительно методом ПЦР для выявления ВГС-РНК). В оценке клинической картины и уровня трансаминаз не следует полагаться на то, что признаком инфицированности больных с ослабленным иммунитетом будет повышение активности ферментов в сыворотке. Более чем у 70% анти-ВГС-положительных больных отделений гемодиализа уровень трансаминаз нормальный!

9.4. ОБЩИЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия имеют решающее значение для предупреждения распространения гепатита в отделении гемодиализа.

Во-первых, это регулярное серологическое обследование больных и обслуживающего персонала на маркеры ВГВ и ВГС. В связи с этим интересно, что при соблюдении обычных гигиенических мер риск передачи ВГВ от инфицированных медсестер больным оказывается очень низким.

Это правило сохраняется, по-видимому, и тогда, когда представитель обслуживающего персонала является HBsAg-положительным и HBeAg-положительным.

Во-вторых, предупреждение эндемий вирусного гепатита предполагает соблюдение следующих мер:

- отдельные туалеты и душевые комнаты для больных и обслуживающего персонала;
- ежедневная уборка помещения, где проводится гемодиализ, с использованием дезинфицирующих средств;
- тщательное мытье и дезинфекция аппаратов для проведения гемодиализа;
- применение оборудования одноразового пользования;
- частое мытье рук (с мылом в течение 3 мин, с добавлением средств для дезинфекции рук в течение 2 мин);
- безопасный (исключающий возможность повреждений) сбор игл и использованного материала в емкости с соответствующей маркировкой;
- маркировка всех проб крови;
- использование перчаток и специальной защитной одежды при уходе за больными и аппаратом для гемодиализа;

— регулярная разъяснительная работа с больными и персоналом в отношении риска возникновения вирусного гепатита и возможных путей передачи инфекции.

Тщательно контролируемое исследование гепатита, проведенное в 5 центрах гемодиализа, показало, что только благодаря строгому соблюдению гигиенических мер и в первую очередь разделению HBsAg-положительных и HBsAg-отрицательных больных можно снизить число случаев гепатита почти на 2/3. Поскольку в отделениях гемодиализа гепатит В и гепатит С передаются идентичными путями, целесообразно рассматривать больных без маркеров ВГВ, но с повышенным уровнем трансаминаз как представляющих потенциальную опасность в плане передачи инфекции вирусного гепатита и проводить соответствующие профилактические мероприятия.

В рамках указанного исследования также изучался вопрос, способно ли повторное использование диализных аппаратов повысить риск инфицирования вирусом гепатита больных и обслуживающего персонала. Эти опасения, к счастью, не подтвердились.

9.5. ИММУННАЯ ПРОФИЛАКТИКА

После введения активной защитной вакцинации против вирусного гепатита В в отделениях гемодиализа были проведены многочисленные исследования. Уже в 1981 г. рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое исследование, проведенное во Франции, показало, что с помощью подобных мер можно существенно снизить заболеваемость вирусным гепатитом В. Если хороший ответ на вакцинацию отмечался в 60% больных отделений гемодиализа, то среди здоровых лиц из числа обслуживающего персонала его частота достигала 94%. Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное у 865 представителей обслуживающего персонала 43 американских отделений гемодиализа, показало образование защитных антител в 92,6% случаев, а частота развития гепатита, составлявшая у невакцинированных 9,9%, снижалась до 2,2%.

Если больным отделений гемодиализа вводить 2 (а еще лучше 3) дозы вакцины против вирусного гепатита, то можно надеяться на улучшение иммунного ответа. Так, после «усиливающей» инъекции через 6 мес титр анти-HBs определялся у 89% пациентов.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании у 1311 пациентов отделений гемодиализа, вакцинированных трехкратно 40 мкг HBsAg, хороший ответ был отмечен лишь у половины больных при сравнении с группой, получавшей плацебо.

Среди 88 больных отделений гемодиализа, которым вводили рекомбинантную вакцину против гепатита В (дрожжевая вакцина) (исходно, через 1 мес и через 6 мес) в дозе 40 мкг HBsAg, концентрация анти-HBs выше 10 МЕ/л была отмечена лишь в 65% случаев. Можно сделать вывод, что успех вакцинации дрожжевой вакциной идентичен таковому при применении плазменной вакцины. Среди больных отделений гемодиализа иммунный ответ у женщин также оказался несколько выше, чем у мужчин, хотя статистическая достоверность при этом отсутствовала.

Иммунный ответ также зависит от возраста пациентов отделений гемодиализа, что подтвердило недавно опубликованное исследование, проведенное в США в 22 центрах гемодиализа у 444 больных.

После применения 3 доз вакцины против ВГВ иммунный ответ наблюдался у 47% пациентов. Однако у молодых больных (до 30 лет) протективный титр анти-НВs выявлялся в 86% случаев, у пожилых пациентов (старше 70 лет) — лишь в 32% случаев.

Есть ли возможность предсказать заранее, у каких больных отделений гемодиализа будет положительный ответ на вакцинацию?

Сравнительно давно недостаточная эффективность вакцинации у больных отделений гемодиализа объясняется иммунными нарушениями, которые обнаруживаются уже при показателях креатинина выше 2 мг/дл, и возникновение которых можно предотвратить, по крайней мере *in vitro*, с помощью интерлейкина-2.

Недавно было проведено исследование по оценке клеточного иммунитета с помощью динитрохлоробензенового (ДНХБ) кожного теста. Среди 40 больных отделений гемодиализа, трижды вакцинированных вакциной против гепатита В, сероконверсия отмечалась в 55% случаев.

У тех больных, которые получили только 20 мкг вакцины, показатели сероконверсии составили 47%, а у тех пациентов, у которых доза вакцины была вдвое выше (40 мкг НВsAg), эти показатели достигали 60%.

Когда на основании результатов кожного теста с ДНХБ больных распределили на 2 группы (с сохраненным и ослабленным клеточным иммунитетом), то показатели сероконверсии у пациентов с сохраненным клеточным иммунитетом составили 93%, а у больных с ослабленной иммунной реактивностью — лишь 35%.

У пациентов с сохраненной клеточной иммунной реактивностью частота сероконверсии была идентичной независимо от дозы вакцины (20 или 40 мкг). Напротив, у больных с ослабленным клеточным иммунитетом доза 20 мкг оказалась почти полностью неэффективной, а при применении вакцины в дозе 40 мкг частота сероконверсии составляла лишь 47%. Таким пациентам целесообразно дополнительно вводить 4-ю дозу вакцины, что повышает частоту сероконверсии (максимально до 75%). Последующая (5-я) доза уже существенно не улучшает результаты вакцинации.

Приведенные данные не являются бесспорными. Некоторые авторы отмечают, что дополнительное применение 4-й дозы ведет лишь к очень незначительному повышению частоты сероконверсии (с 63 до 65%). Перенесение активной вакцинации на период до начала гемодиализа также совсем не обязательно улучшает иммунный ответ. Таким образом, у больных отделения гемодиализа с ослабленным клеточным иммунитетом сохраняется повышенный риск по хроническому вирусоносительству.

Падение титра антител, а соответственно вопрос о необходимости поддерживающих вакцинаций до настоящего времени широко не исследовался.

Мы рекомендуем осуществлять регулярный контроль титра анти-НВs и при снижении титра до минимального протективного уровня (10 МЕ/л) проводить повторную вакцинацию.

Для предупреждения распространения ВГС в отделениях гемодиализа в настоящее время можно рекомендовать те же гигиенические мероприятия, которые проводятся для профилактики вирусного гепатита В.

9.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Инфекция ВГС имеет в настоящее время у больных отделений гемодиализа большее значение, чем инфекция ВГС. Очень важно своевременное выявление больных, инфицированных ВГС. Лучше всего это достигается при определении ВГС-РНК в сыворотке с помощью ПЦР. Необходимо помнить о том, что из-за ослабления иммунитета лишь около 15% всех пациентов отделений гемодиализа, инфицированных ВГС, способны отвечать повышением трансаминаз после инфицирования. Это делает очень трудным (если не сказать невозможным) выявление таких больных только с помощью определения уровня трансаминаз.

Как и при хроническом вирусном гепатите В, отдаленный прогноз у анти-ВГС-положительных больных отделений гемодиализа достоверно не отличается от такового у анти-ВГС-отрицательных пациентов. Таким образом, эта инфекция, не влияющая ни на показатели выживаемости больных после трансплантации почек, ни на функцию трансплантата, не должна служить препятствием для пересадки почек.

Возможность передачи ВГС лицам из домашнего окружения больного хроническим гепатитом С, у которого проводится гемодиализ, аналогична таковой у обычных хронических носителей ВГС, не получающих гемодиализа.

10. ДРУГИЕ ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

10.1. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз представляет собой доброкачественное инфекционное заболевание, которое вызывается вирусом Эпштейна–Барра (ВЭБ). Инфекция поражает в первую очередь юношей и взрослых людей молодого возраста. После инкубационного периода продолжительностью от 30 до 50 дней и малохарактерного продромального периода (головные боли, утомляемость) появляются лихорадка, боли при глотании, тонзиллит (у трети пациентов). Примерно у трети больных в конце 1-й недели болезни образуются петехии на твердом небе. Можно считать, что в общей сложности 1–2% всех вирусных гепатитов вызываются ВЭБ.

При клиническом обследовании типично увеличение лимфатических узлов, прежде всего в области шеи. Примерно у половины больных отмечается спленомегалия. В большинстве случаев наблюдается умеренное увеличение печени.

При лабораторных исследованиях обнаруживается лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами (клетки Пфейффера). Лейкоцитоз (в пределах 10 000–20 000) выявляется чаще на 2–3 неделе болезни. Умеренная желтуха (уровень билирубина выше 1,5 мг/дл) наблюдается лишь у 5–10% больных. Активность трансаминаз в большинстве случаев повышается не очень значительно (обычно от 100 до 200 Е/л).

Диагноз ставится на основании обнаружения гетерофильных антител (тест Пауля-Буннелля) или выявления специфичных антител (анти-ВЭБ-IgM) в сыворотке.

Дифференциальная диагностика предполагает исключение тонзиллитов иной этиологии, острых лейкозов (очень редко), а также инфекционных гепатитов, вызванных другими вирусами.

Лечение симптоматическое. Течение болезни бывает, как правило, неосложненным. Применения кортикостероидов обычно не требуется, они становятся необходимыми тогда, когда инфекционный мононуклеоз осложняется гемолитической анемией, тромбоцитопенической пурпурой или (что также встречается очень редко) поражением нервной системы или миокарда.

Печеночная недостаточность (*coma hepaticum*) при инфекционном мононуклеозе возникает чрезвычайно редко.

Прогноз заболевания, в общем, всегда благоприятный.

10.2. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

Клиническая картина цитомегаловирусного гепатита сходна с таковой при инфекционном мононуклеозе. Заболевание вызывается цитомегаловирусом (ЦМВ), относящимся к ДНК-содержащим вирусам герпеса. Эта

инфекция тоже поражает преимущественно молодых людей. Если ВЭБ распространяется капельным путем, то ЦМВ передается через втирание, а также, возможно, и при половых контактах. Примерно 3% всех случаев посттрансфузионного гепатита вызывает ЦМВ.

Клинические симптомы цитомегаловирусной инфекции очень скудные. Редко наблюдаются острая пневмония, миокардит или желудочно-кишечные расстройства. При пальпации печень может быть увеличенной. При лабораторных исследованиях отмечаются умеренное повышение уровня билирубина и повышение активности трансаминаз (максимально в 2–5 раз по сравнению с нормой).

Диагноз ставится на основании обнаружения комплементсвязывающих или нейтрализующих антител. Специфичные IgM-антитела против ЦМВ выявляются рано и исчезают из крови через 6–12 нед после острой инфекции. Недавно было показано, что ЦМВV-антигены в тканях можно обнаружить с помощью оптической иммунофлюоресценции или с помощью реакции иммунопероксидации с моноклональными антителами, вырабатываемыми против ЦМВ-специфичных антигенов.

Методов специфического лечения в настоящее время не существует. Значительную активность против ЦМВ, по крайней мере *in vitro*, проявляют производные нуклеотидов.

10.3. ГЕПАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА

В очень редких случаях, а именно у больных с нарушенным иммунитетом, причиной острого гепатита может стать вирус герпеса, относящийся к ДНК-содержащим вирусам. У вируса простого герпеса (*Herpes simplex virus*, ВПГ) выделяют 2 биологически и эпидемиологически различных варианта (ВПГ1 и ВПГ2). Оба варианта вируса передаются при тесном физическом контакте. Если ВПГ1 первично не поражает область половых органов, то ВПГ2 обычно инфицирует гениталии и передается при половых контактах.

С вирусами герпеса связан ряд заболеваний. Большинство из них встречаются часто и имеют доброкачественное течение. Например, распространение в популяции *Herpes simplex labialis* составляет 20–40%. Фатальное течение имеет диссеминированная инфекция ВПГ, главным образом, у новорожденных. Гепатит, вызванный ВПГ, встречается у взрослых чрезвычайно редко: с 1969 г. в литературе приведены сообщения о 21 случае такого гепатита у взрослых. Заболевание протекает крайне неблагоприятно. Из 21 пациента умерло 20.

В настоящее время в литературе описаны в общей сложности 33 случая гепатита, вызванного ВПГ. Средний возраст больных 35,9 года. 53% пациентов имели ослабленный иммунитет, 36% больных составили беременные.

В клиническом отношении важно, что наряду с высокой частотой ослабления иммунитета у больных наблюдались лихорадка (90%), желудочно-кишечные нарушения (61%), а также пальпаторное увеличение печени (33%). Желтуха отмечалась редко (25%).

При лабораторном исследовании в 71% случаев выявлялось повышение активности ГПТ выше 1000 Е/л. Характерным признаком гепатита, вызванного ВПГ, следует считать лейкопению и тромбоцитопению (у 87% больных содержание тромбоцитов было меньше 100 000/мм³). В 27% случаев диагноз был поставлен только после смерти. Выживаемость составила лишь 11%, несмотря на то, что применялась противовирусная терапия, дававшая хорошие результаты, например, при лечении герпетического энцефалита.

Диагноз инфекции, вызванной ВПГ, подтверждается иммунологически с помощью определения специфичных антител (анти-ВПГ-IgM). Предпринимались попытки использовать в лечении герпетической инфекции аденин-арабинозид. Однако до сих пор нет доказательств влияния такой терапии на течение гепатита, вызванного ВПГ. В указанных случаях приходится ограничиваться симптоматической терапией.

10.4. ЭКЗОТИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Этот термин часто используется для обозначения особых вирусов (например, вируса Марбург, вируса желтой лихорадки, вируса Эбола, вируса Ласса), которые вызывают тяжелые, нередко смертельные инфекционные заболевания с поражением печени.

В Германии прежде всего стало известным заболевание, вызванное вирусом Марбург, которое возникло в 1967 г. у лиц, имевших прямой контакт с африканскими обезьянами. Это заболевание вызывается РНК-содержащим вирусом. Вирус передается от животного человеку при непосредственном контакте с кровью или органами животного. Передача вируса от человека человеку частично возможна при половом контакте. После инкубационного периода продолжительностью от 5 до 9 дней внезапно развертывается драматически протекающая клиническая картина с высокой температурой, дезориентацией, диареей, желудочно-кишечными кровотечениями. При лабораторных исследованиях рано выявляются лейкопения и тромбоцитопения, в конце 1-й недели болезни отмечается повышение уровня трансаминаз. Летальность составляет 23%.

Инфекция, вызванная вирусом Эбола, наблюдалась в 1976 г. в Судане. Клинически она напоминает заболевание, обусловленное вирусом Марбург, но этиологически связана с другим вирусом.

Приведенные данные показывают, что при многих вирусных инфекциях, часто едва ли известных в Центральной Европе, печень может быть органом-мишенью. При соответствующем анамнезе (например, туристические поездки, контакт с определенными животными) иногда возникает необходимость исключать упоминавшиеся выше заболевания. Обнаружение вируса в таких случаях возможно только в некоторых специализированных лабораториях.

10.5. ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ГЕПАТИТ

На протяжении 6 лет в одной из канадских клиник наблюдались 10 пациентов в возрасте от 5 мес до 41 года, поступивших с картиной тяжелого гепатита, который сначала расценивался как гепатит ни-А ни-В.

Гистологически у значительной части этих больных обнаруживались синцитиальные гигантские клетки, а также структуры внутри цитоплазмы, напоминавшие нуклеокапсид парамиксовирусов.

У одного из двух шимпанзе, который был инфицирован гомогенатом печени больного, было отмечено нарастание титра антител против парамиксовирусов.

Клиническое течение гепатита было тяжелым. 5 из 10 больных удалось спасти благодаря трансплантации печени. Остальные пациенты умерли.

Известно, что ВИЧ-инфекция может вести к гистологическим изменениям, включающим в себя возникновение гигантских клеток. Однако у многих описанных больных ВИЧ-инфекция не подтвердилась. У большинства этих пациентов при электронной микроскопии в гигантских клетках обнаруживались вирусные частицы.

Парамиксовирусы представляют собой большое семейство вирусов. Чаще всего эти вирусы оказываются патогенными только для животных, но некоторые из них патогенны и для человека.

Указанное наблюдение свидетельствует о том, что у больных тяжелым спорадическим гепатитом, при котором обычными методами не удается обнаружить известные гепатотропные вирусы, необходимо исключать парамиксовирусную этиологию заболевания, что удастся сделать главным образом при гистологическом изучении биоптатов. С помощью соответствующих исследований важно также исключить ВИЧ-инфекцию и коревую инфекцию.

11. ЗАБОЛЕВАНИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ, ПОХОЖЕЙ НА ГЕПАТИТ

Многочисленные заболевания, этиологически не связанные с вирусом, могут имитировать клиническую картину острого гепатита. Большинство заболеваний с клинической картиной, похожей на гепатит, которые описаны ниже, поддаются этиотропному лечению, поэтому промедление с диагностикой может иметь для больного серьезные последствия.

Точный механизм повреждения печени при инфекционных заболеваниях остается неизвестным. Обсуждаются следующие патогенетические звенья:

- непосредственное воздействие возбудителя, проникающего гематогенным или лимфогенным путем, с последующим развитием клеточных реакций в паренхиме печени, ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС) и системе желчных протоков;

- повреждение паренхимы печени циркулирующими токсинами, например, эндотоксинами;

- вторичное повреждение паренхимы печени в результате последствий, связанных с инфекцией (например, гипоксемии, недостаточности кровообращения, лихорадки, недостаточного питания);

- токсическое повреждение печени под влиянием лекарственных препаратов, применяющихся для лечения основного заболевания.

11.1. СЕПСИС

Желтуха как ведущий симптом возможного острого воспаления печени не представляет собой большой редкости при септическом процессе с любой локализацией первоначального очага бактериальной инфекции. Как и при остром вирусном гепатите А и Е, заболевание начинается с высокой лихорадки.

Бактериальные «очаги отсева», которые при сепсисе нередко обнаруживаются в суставах, могут привести к неправильной интерпретации «артралгии» как проявления гепатита.

Отсутствие продромального периода, лейкоцитоз со значительным сдвигом влево и лишь умеренное повышение трансаминаз должны, однако, навести на мысль о септическом процессе как возможной причине желтухи.

Если возникает подозрение, что высоколихорадящий больной с желтухой страдает сепсисом, то не следует сразу начинать антибактериальную терапию. Прежде необходимо провести клиническое обследование с бактериологическим выявлением возбудителя, иначе лечение антибиотиками сделает это невозможным.

Если лихорадка и желтуха рассматриваются как проявления сепсиса, то нужно подумать и о возможности бактериального отсева, т.е. о формировании

абсцесса печени. В таких случаях дальнейшую информацию быстро дает ультразвуковое исследование. Обнаружение возбудителя при посеве крови подтверждает диагноз сепсиса. Выбор антибиотиков определяется чувствительностью к ним высеянных штаммов бактерий.

11.2. ЛЕПТОСПИРОЗЫ

Из многочисленных серотипов лептоспир заболевания с клинической картиной гепатита может вызвать лишь лептоспира, вызывающая болезнь Вейля (желтушно-геморрагический лептоспироз). После инкубационного периода продолжительностью около 10 дней возникают клинические симптомы заболевания, протекающего в две фазы. Начальная фаза с головными болями, гиперчувствительностью кожи, светобоязнью и у некоторых больных спутанностью сознания приблизительно через 7 дней сменяется второй фазой с отчетливой желтухой (повышение конъюгированной фракции билирубина) и повышением уровня трансаминаз в 5–7 раз по сравнению с нормой. Одновременно наблюдаются признаки поражения почек (протеинурия и гематурия), а также повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке.

На 6–12-й день заболевания можно ожидать появления антител. Серологическим критерием, подтверждающим диагноз, служит по меньшей мере четырехкратное повышение их титра в острую фазу заболевания.

Лечение должно начинаться как можно раньше (не позднее 4-го дня) и состоит в назначении пенициллина или тетрациклина.

Прогноз зависит от возраста и общего состояния больного. Если у пациента в течение всего заболевания отсутствует желтуха, то прогноз можно считать вполне благоприятным.

11.3. МАЛЯРИЯ

При заболевании неясной этиологии, протекающем с лихорадкой и желтухой, следует думать о малярии, если больной в последнее время находился в Африке, Азии или Центральной Америке. Ведущими симптомами всех форм малярии являются периодические повышения температуры. При опасной тропической малярии температура повышается нерегулярно. Однако бывает и лихорадка постоянного типа, что значительно затрудняет диагностику.

Клиническую картину малярии определяют гепатомегалия, желтуха и, особенно при тропической малярии, нарушение функции почек, сопровождающееся повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке.

Диагноз можно поставить быстро (если, конечно, думать о возможности малярии). У большинства больных клинически выраженной малярией плазмодии можно обнаружить в мазке периферической крови.

Врач, проводящий исследование и имеющий небольшой опыт, может окрашивать красителем Гимзы только тонкий мазок крови, взятой из кончика пальца (на чистое предметное стекло!). Эритроциты, пораженные плазмодиями, чаще обнаруживаются на границе мазка. Паразитов, расположенных экстрацеллюлярно, можно не заметить.

Так называемая толстая капля должна быть тщательно высушена и окрашена разведенным красителем Гимзы. При использовании данного метода происходит концентрация паразитов. Однако оценке полученной картины мешают различные артефакты, в связи с чем правильная интерпретация результатов изучения «толстой капли» требует значительного опыта.

Если опыт есть, то возбудители быстро распознаются по морфологическим признакам, после чего можно назначать лечение.

Многие случаи смерти от малярии в наших широтах прежде объяснялись тем, что при лихорадке и желтухе антибиотикотерапию проводили «нецеленаправленно», без предварительного подтверждения диагноза. Подобное лечение *ex juvantibus* в тяжелых случаях тропической малярии нередко приводит к смертельному исходу, поскольку специфическое противомаларийное лечение, которое могло бы спасти жизнь больному, начинается слишком поздно.

11.4. КУ-ЛИХОРАДКА

Ку-лихорадка представляет собой риккетсиоз, возбудитель которого (*Rickettsia burneti*) может передаваться при ингаляции или при втирании. После попадания возбудителя и инкубационного периода продолжительностью примерно 3 нед развертывается клиническая картина заболевания, включающая в себя лихорадку, головные боли, общую слабость, а также часто интерстициальную пневмонию. В отличие от других риккетсиозов, при Ку-лихорадке, как правило, отсутствует кожная сыпь. Примерно у трети больных отмечается желтуха вследствие поражения печени. В большинстве случаев обнаруживается умеренная гепатомегалия. Активность трансаминаз и уровень билирубина повышаются не очень значительно. При биопсии печени выявляются диффузные гранулематозные изменения. Обнаружить возбудителя в биоптатах печени можно методом оптической флуоресценции. Диагноз подтверждается серологически с помощью реакции связывания комплемента.

Для лечения рекомендуется применять антибиотики тетрациклинового ряда. Прогноз этого заболевания, не очень часто встречающегося у нас, благоприятен.

11.5. ТОКСОПЛАЗМОЗ

Гепатит, вызванный токсоплазмами, встречается редко. Можно выделить 3 различные клинические формы заболевания. У части больных наблюдаются длительный (несколько месяцев) продромальный период, прогрессирующая лимфаденопатия с последующим развитием гепатита. Возможно также первичное поражение печени без изменения периферических лимфатических узлов и, вероятнее всего, без лимфоцитоза. Наконец, встречается гранулематозный гепатит с одновременной генерализованной лимфаденопатией.

Симптомы заболевания могут быть самыми различными. Употребление сырого мяса (тартар), лихорадка с воспалительным увеличением лимфатических

узлов и последующей гепатомегалией в анамнезе дают основание думать о токсоплазмозной инфекции.

При лабораторном исследовании выявляются различные колебания содержания лейкоцитов. Описаны как нормальный уровень лейкоцитов в крови, так и лейкоцитоз в пределах от 15 000 до 20 000 со сдвигом влево. Редко отмечаются повышение билирубина до 342 ммоль/л (20 мг%) и увеличение активности трансаминаз (в отдельных случаях до 2000 Е/л).

Для диагностики острого токсоплазмоза применяются сывороточный цветовой тест по Сабин-Фельдману (Sabin-Feldman), метод непрямой иммунофлюоресценции (ИФ) и реакция непрямой гемагглютинации (РНГА).

В последнее время для диагностики стали применять тест ELISA.

Цветовой тест, первично определяющий антитела класса IgG, является чувствительным и специфичным. То же можно сказать и о непрямой ИФ.

Тест ИФ с антителами класса IgM имеет заметные преимущества в диагностике острой инфекции, поскольку антитела класса IgM обнаруживаются достаточно рано (через 5 дней после начала заболевания).

Применяемый сейчас чаще других тест ELISA позволяет избежать ложноположительных результатов, связанных с антинуклеарными антителами и ревматоидным фактором.

В качестве препарата выбора для лечения токсоплазмоза взрослых хорошо зарекомендовал себя пириметамин (дараприм) [pyrimethamin (daraprim)] в дозе 50 мг в день. Суммарная доза препарата составляет 600—700 мг. Затем препарат применяется в половинной дозе (сроком до 4 нед). На фоне лечения уменьшаются воспалительные изменения лимфатических узлов, улучшаются лабораторные показатели и снижается титр специфических антител.

Тяжелое течение острого гепатита, вызванного токсоплазмозом, встречается крайне редко. Случаи хронического токсоплазмозного гепатита не известны.

11.6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

11.6.1. НЕКОНЬЮГИРОВАННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ: СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА

Этот синдром, обозначаемый также как доброкачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, является наиболее частой и легкой формой неконъюгированных гипербилирубинемий. Данное нарушение обмена билирубина определяется как легкая наследственно обусловленная (вероятно, с аутосомно-доминантным типом наследования) гипербилирубинемия без признаков повышенного гемолиза, с неизменными показателями функции печени и с нормальной гистологической картиной печени. Указанный синдром встречается у 5—7% населения, причем преимущественно у мужчин. Уровень билирубина у таких пациентов редко превышает 3 мг/100 мл; конъюгированная фракция составляет менее 20% общего билирубина. Диагностическое значение имеет значительное колебание содержания билирубина с отчетливым повышением его уровня после голодания.

В основе нарушения обмена билирубина лежит комплексный дефект. При данном синдроме уменьшается активность конъюгирующего фермента глюкуронил-трансферазы. В качестве возможного дополнительного фактора патогенеза обсуждаются изменения проницаемости мембраны, в результате чего нарушается поступление билирубина в клетки печени.

Если при обследовании пациента молодого возраста возникает подозрение на эту форму нарушения обмена билирубина, то рекомендуется определить уровень билирубина до и после 48-часового голодания или соблюдения диеты, содержащей 400 ккал (рис. 31). При синдроме Жильбера в таких случаях содержание билирубина повышается более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями, причем указанное увеличение происходит за счет неконъюгированной фракции (рис. 31). Другими специальными способами диагностики синдрома Жильбера служат внутривенный тест с никотиновой кислотой, а также проба с фенобарбиталом, при которой прием фенобарбитала, вызывающего индукцию конъюгирующего фермента, приводит к снижению уровня билирубина.

Патогенетической терапии синдрома Жильбера не существует, да и лечения обычно не требуется, так как отдаленный прогноз в отношении жизни больных не отличается от такового у здоровых. Необходимо объяснить больным, что такое нарушение обмена билирубина сохраняется всю жизнь и не представляет никакой опасности.

11.6.2. КОНЪЮГИРОВАННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ: СИНДРОМ ДАБИНА—ДЖОНСОНА И СИНДРОМ РОТОРА

Эти редкие наследственно обусловленные нарушения экскреторной функции печени обозначаются так же как хроническая идиопатическая желтуха с умеренной хронической гипербилирубинемией. Первичный дефект связан с нарушением экскреции билирубина в желчные каналы.

Гипербилирубинемия наблюдается у людей любого возраста и сопровождается повышением уровня конъюгированного билирубина (в пределах от 3 до 10 ммоль/дл). Какие-либо клинические симптомы у большинства

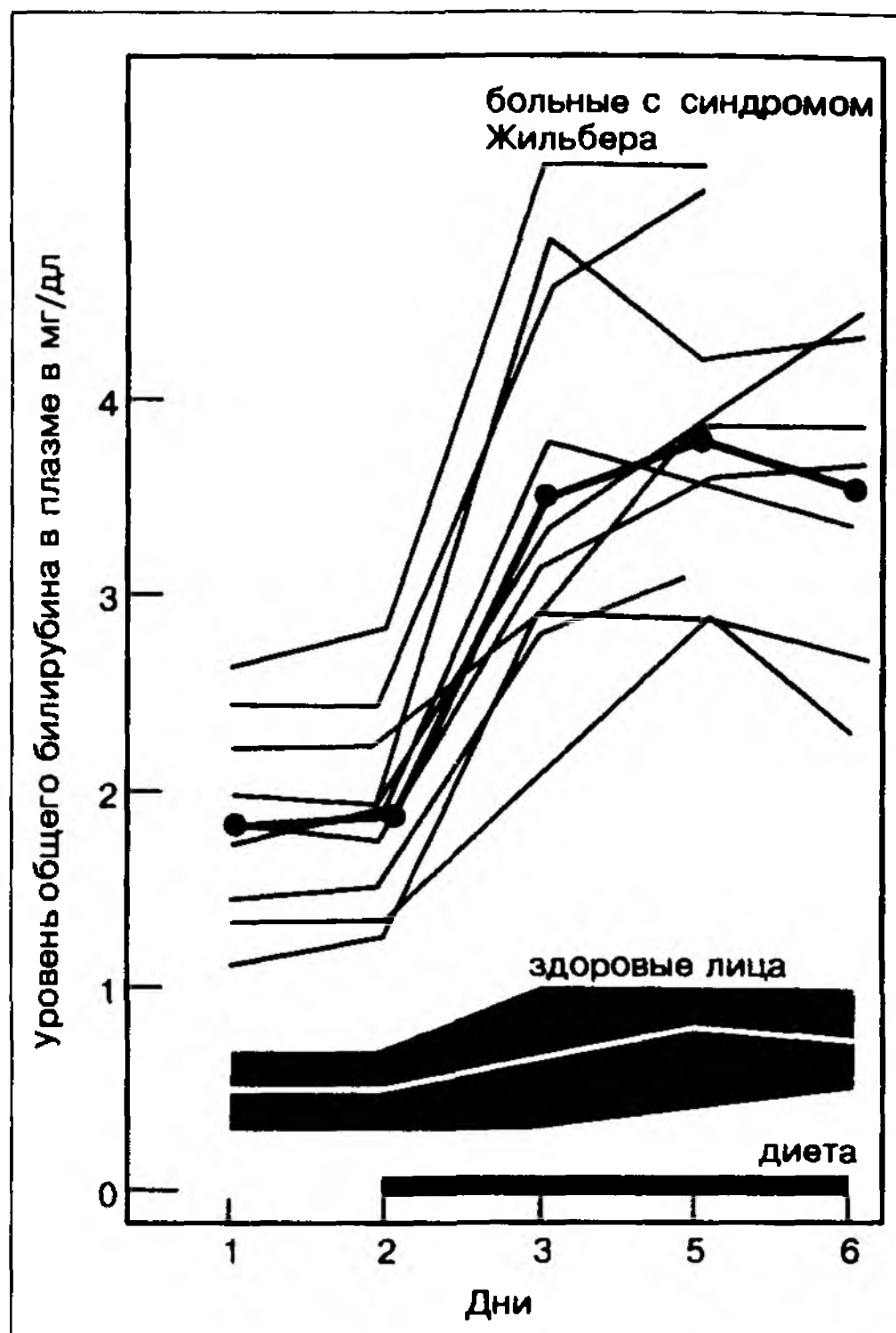


Рис. 31. Уровни билирубина в сыворотке после назначения диеты пониженной энергетической ценности (400 ккал в день) у здоровых и больных с синдромом Жильбера (по Owens, 1973)

больных полностью отсутствуют. Примерно у четверти всех пациентов отмечается умеренно выраженное ощущение тяжести в правом подреберье. Зуда не наблюдается. Активность щелочной фосфатазы и другие функциональные показатели печени в сыворотке остаются нормальными. При лабораторных исследованиях обращают на себя внимание гипербилирубинемия и (с учетом нормальной конъюгации) билирубинурия.

Лапароскопические данные при обоих синдромах имеют существенные различия. При синдроме Дабина—Джонсона бросается в глаза черно-коричневая пигментация печени, тогда как при синдроме Ротора цвет печени не изменяется, поскольку отложения пигмента (меланина?) в печени при этом заболевании не происходит.

Результаты бромсульфалеинового теста: концентрация бромсульфалеина в сыворотке уменьшается в период с 20-й по 45-ю минуту, а затем вновь возрастает после 90-й и 120-й минуты. В настоящее время этот тест применяется редко.

При пероральной, а также при внутривенной холангиографии типичны отрицательные холангиограммы, что связано с нарушением выделения контрастного вещества. Однако лабораторные биохимические признаки, свойственные холестазу, не выявляются. Особенно необходимо отметить отсутствие повышения активности щелочной фосфатазы.

В заключение нужно подчеркнуть, что у этих больных с нарушениями обмена билирубина нет повреждения печеночных клеток. Активность ферментов сыворотки, свидетельствующих о некрозе гепатоцитов (ГОТ, ГПТ, ЛДГ), всегда остается нормальной. Гистологические изменения печени, за исключением упоминавшихся отложений полимера меланина при синдроме Дабина—Джонсона, не характерны.

Приведенные нарушения обмена билирубина у взрослых больных встречаются не часто, но имеют очень большое значение в дифференциальной диагностике в случаях желтухи без признаков фонового воспалительного заболевания печени.

Как при синдроме Дабина—Джонсона, так и при синдроме Ротора прогноз вполне хороший.

11.7. ЭКЗОГЕННО-ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Выделяют 3 формы экзогенно-токсического поражения печеночных клеток: непосредственную, иммунную и холестатическую.

Непосредственная форма поражения характеризуется острым разрушением митохондрий, а также, как правило, гистологическими признаками жировой инфильтрации гепатоцитов. Эту форму непосредственного повреждения печени можно наблюдать у больных хроническим алкоголизмом, при медикаментозном поражении (например, при интоксикации тетрациклином), а также при жировой инфильтрации печени у беременных.

Непосредственная форма поражения клеток печени может быть также связана с действием метаболитов лекарственных препаратов, отравлением соединениями металлов и гипоксией.

Иммунная форма поражения печени гистологически характеризуется повреждением мембраны клетки с некрозом перипортальной зоны (зоны I)

печеночной долики. Такой механизм гепатотоксичного влияния бывает, например, при действии галотана.

При *холестатической форме* поражения печени (например, при лечении половыми гормонами) нарушается отток желчи из гепатоцитов.

Большое значение для клинической практики имеют поражения печени, связанные с непосредственным влиянием некоторых лекарственных препаратов.

Изониазид применяется для лечения туберкулеза с 1952 г. Однако только в конце 60-х годов стало известно, что этот лекарственный препарат способен вызывать гепатит, иногда с тяжелым течением и даже летальным исходом.

Исследования, проведенные в 1969 г., показали, что примерно у 10% больных, принимающих изониазид, в первые месяцы приема повышается активность трансаминаз в сыворотке.

Все клинические признаки гепатита, обусловленного изониазидом, сходны с таковыми при остром вирусном гепатите. К ним относятся тошнота, рвота, потеря аппетита. Важно, что эти симптомы могут появляться как после короткого курса лечения (2 нед), так и спустя несколько месяцев или даже через год после его начала.

При клиническом исследовании печень обычно не бывает увеличена. Совершенно нехарактерны лихорадка и лимфаденопатия. Желтуха возникает через несколько дней (самое позднее через несколько недель) после начала продромального периода. Подобное течение свидетельствует о значительной тяжести заболевания. Смертность у пациентов с клинически манифестными формами гепатита, вызванного изониазидом, оказывается в 10 раз выше, чем у больных вирусным гепатитом. Комбинация изониазида и рифампицина чаще, чем монотерапия, приводит к некрозу печеночных клеток.

Для предупреждения подобного течения заболевания пациентам, особенно старше 50 лет, у которых чаще наблюдается тяжелое течение лекарственного гепатита, рекомендуется немедленно вызывать врача при первых признаках вирусного заболевания («грипп») или заболевания печени и регулярно определять уровень трансаминаз в сыворотке.

Галотан. Несмотря на противоречивость многих публикаций, большинство гепатологов и анестезиологов считают, что в редких случаях развитие гепатита может быть связано с галотаном. Частота такого гепатита составляет приблизительно 1 на 10 000 анестезий с использованием галотана. Если анестезия с галотаном проводится несколько раз, то частота гепатита повышается до 7 на 10 000 анестезий.

Не выяснено, почему риск развития галотанового гепатита у женщин и тучных пациентов выше, чем у мужчин с нормальной массой тела и детей. Кроме того, у пациентов с заболеваниями печени нет повышенного риска по галотановому гепатиту по сравнению с лицами, которые до операции не имели никаких заболеваний печени.

Гепатит, связанный с действием галотана, примерно в 75% случаев проявляется лихорадкой, предшествующей возникновению желтухи. Обычно

через несколько дней после операции у больного внезапно и необъяснимо повышается температура, иногда с мышечными болями и ознобом. У многих больных тяжелым галотановым гепатитом заболевание начинается как послеоперационная «этиологически невыясненная «лихорадка», устойчивая к антибиотикам.

Лимфаденопатии и гепатоспленомегалия совершенно не характерны для больных галотановым гепатитом. Однако у 20–50% больных в крови обнаруживается эозинофилия. Активность трансаминаз не отличается от таковой у больных острым вирусным гепатитом.

Желтуха свидетельствует о тяжелом некрозе печеночных клеток. Частота исхода в фульминантную печеночную недостаточность достигает 40%.

Диагностика галотанового гепатита достаточно трудна. Неспецифичность клинических и биохимических признаков, а также многочисленные возможные причины поражения печени и возникновения лихорадки в послеоперационном периоде объясняют редкое распознавание галотанового гепатита.

Если у больного подозревается гепатит, связанный с воздействием галотана, то из-за чрезвычайно высокой летальности ни в коем случае не рекомендуется повторное применение данного препарата. Если исключаются все другие причины послеоперационной желтухи (вирусная инфекция, лекарственные препараты, внепеченочный холестаз, сепсис и гемолиз), то при одновременно имеющейся эозинофилии подозрение на галотановый гепатит становится вполне оправданным. Этот диагноз делает невозможным последующее использование галотана при анестезии! Были попытки применения кортикостероидов в острой фазе заболевания, но документальных данных об эффективности такого лечения не получено.

Как правило, заболевание заканчивается самоизлечением. Если больные выживают после тяжелой острой фазы, хроническое заболевание печени не развивается. Отдельные наблюдения свидетельствуют о том, что больные с затянувшимся галотановым гепатитом хорошо отвечают на терапию небольшими дозами преднизолона (30 мг в день).

Метилдопа. Это гипотензивное средство способно вызвать у человека широкий спектр острых и хронических заболеваний печени. В рамках острых проявлений, «сходных с таковыми при гепатитах», описано бессимптомное повышение активности трансаминаз, а также отдельные случаи некроза печеночных клеток с летальным исходом.

При острой гепатопатии, вызванной альфа-метилдопой, дифференциальная диагностика с гепатитом вирусной природы возможна только с помощью иммунологических исследований. Примерно в 90% случаев поражение печени возникает у больных в течение первых 3 мес после начала лечения. У большей части пациентов на фоне такой терапии отмечается продромальный период продолжительностью около 3 нед.

Тяжесть гепатита коррелирует с длительностью терапии после возникновения первых продромальных явлений.

Лечение поражений печени, обусловленных приемом метилдопы, заключается в немедленной отмене препарата. Как правило, поражение печени

быстро регрессирует, хотя в литературе описаны отдельные случаи развития хронического активного (агрессивного) гепатита.

Парацетамол. Ацетаминофен (парацетамол), применяющийся в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства, начиная с определенной дозы, оказывает непосредственное гепатотоксическое действие. Токсический эффект можно наблюдать через 24–48 час после приема препарата (часто с суицидальными целями). При приеме 10 г препарата и больше можно с достаточной уверенностью прогнозировать (особенно у больных хроническим алкоголизмом и лиц с недостаточным питанием) развитие некроза печеночных клеток, причем нередко с летальным исходом.

Парацетамол обычно сульфатируется и глюкуронируется в печени. Нетоксичные продукты конъюгации выделяются с мочой. Лишь небольшая часть препарата метаболизируется ферментной системой цитохром Р-450.

Возникающие при этом токсичные продукты промежуточного обмена быстро конъюгируют с глутатионом и также инактивируются. Если человек принимает критическую дозу парацетамола (10–15 г), то после насыщения путей сульфатирования и глюкуронирования начинает все больше использоваться микросомальный путь метаболизма. После того как перестает хватать глутатиона, токсичные продукты промежуточного обмена начинают ковалентно реагировать с составными частями клетки, что ведет к цитолизу гепатоцитов. Таким образом возникает острый некроз печеночных клеток.

Средством выбора для быстрого восполнения запасов глутатиона служит N-ацетилцистеин, который при применении в первые 10 ч дает терапевтический эффект почти у всех больных. В противном случае повреждение клеток печени приводит к смерти (более подробно см. в главе 7.1.2).

В заключение еще раз отметим, что повреждение печени на фоне лекарственной терапии может возникать как неожиданная реакция идиосинкразии на прием препарата в терапевтической дозе или же быть следствием приема слишком большого количества лекарств. В принципе все варианты «повреждения паренхимы печени», связанные с медикаментозной терапией, могут вызывать как острые, так и хронические поражения печени. Иногда печень становится единственным органом-мишенью. Однако в равной мере возможны и содружественные поражения других органов или проявления системной реакции. Продолжительность приема лекарственных препаратов до развития токсических реакций колеблется в широких пределах. При реакциях повышенной чувствительности она составляет от 1 до 5 нед, при идиосинкразии, обусловленной нарушениями метаболизма, — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичностью, очень много. Заинтересованный читатель может обратиться к работе M. Viouг и соавт., имеющейся в библиографическом указателе к данной главе (*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1992; 16: 64–88). В работе обобщены и представлены в виде обзора наиболее актуальные публикации мировой литературы о важнейших гепатотоксических эффектах при применении лекарственных препаратов.

11.8. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

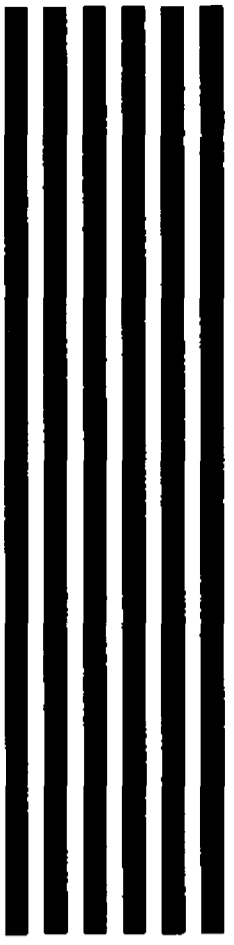
Какие выводы должен сделать практический врач из того факта, что многочисленные экзогенные агенты бактериальной и медикаментозной природы, а также заболевания обмена веществ могут имитировать картину гепатита.

Во-первых, следует тщательно обследовать больного, чтобы исключить экзогенно-бактериальную этиологию болезни, особенно сепсис или (при соответствующем анамнезе) малярию.

Во-вторых, необходим тщательный сбор анамнеза с установлением времени, когда впервые была выявлена гипербилирубинемия, выяснением наследственности, а также возможной связи усиления желтухи с повышенной нагрузкой.

Наконец, следует обязательно собрать точные данные о лекарственных препаратах, принимаемых не только ежедневно, но и в особых ситуациях. Например, перед новой операцией целесообразно еще раз рассмотреть течение предыдущего послеоперационного периода в аспекте возможного медикаментозного поражения печени (галотановый гепатит). Нельзя оставлять без внимания изменения крови (эозинофилия) и лихорадочные состояния, причина которых осталась невыясненной, или которые неправильно трактовались как «резорбционная лихорадка».

Одним словом, в эпоху широкого применения медикаментозных средств при анализе причин поражения печени нельзя упускать из виду возможную неблагоприятную роль лекарственных препаратов. В случаях «поражения паренхимы печени неясной этиологии» необходимо оценить все принимаемые больным лекарственные препараты с позиций их возможной гепатотоксичности.



II

Хронические гепатиты

12. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

12.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

О хроническом гепатите принято говорить тогда, когда у пациента по меньшей мере в течение 6 мес сохраняется картина воспалительного процесса в печени без признаков улучшения. Хронический гепатит — не единая нозологическая форма, а синдром. Клинически у больных могут как отсутствовать какие-либо симптомы, так и определяться признаки тяжелого заболевания печени. При биохимическом исследовании может обнаруживаться широкий спектр изменений: повышение активности трансаминаз и, как правило, увеличение содержания гамма-глобулинов (от умеренного до выраженного), а также повышение концентрации билирубина в сыворотке (от незначительного до отчетливого). При гистологическом исследовании выявляются признаки хронического гепатита с различной активностью тканевого воспаления. Независимо от этиологического фактора в биоптатах печени всегда отмечается сходная гистологическая картина. Раньше при оценке прогноза ориентировались в первую очередь на различные гистологические критерии изменений печеночной ткани. Однако в настоящее время показано, что гистологическая картина изменений печени сама по себе не может служить надежным критерием отдаленного прогноза: показатели выживаемости больных с первичным гистологическим диагнозом «доброкачественный (хронический персистирующий) гепатит (ХПГ)» и с диагнозом «потенциально прогрессирующий (хронический активный или агрессивный) гепатит» (ХАГ) через 54 мес оказались идентичными.

Для практической гепатологии это означает, что по-прежнему важные данные гистологического исследования должны дополняться другими характеристиками синдрома хронического гепатита (прежде всего результатами специальных иммунологических и вирусологических исследований).

12.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологическая ситуация по хроническим гепатитам изменилась с начала 80-х годов. Эти изменения были связаны в первую очередь с ВГВ, роль которого прежде была ведущей. В настоящее время наибольшее значение (по крайней мере, в Соединенных Штатах Америки) имеют алкоголь и ВГС, за которыми следует значительное число криптогенных хронических гепатитов (табл. 46).

На рис. 32 представлено распределение хронических гепатитов в зависимости от их этиологии.

Этиология хронического гепатита (по M.J. Alter, Straßburg, 1991, abstr.)

Алкоголь	35%
ВГС	34%
Криптогенный	17%
ВГВ	9%
Другие причины	
например, метаболический	4%
аутоиммунный	1%

12.3. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

12.3.1. ЧАСТОТА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота хронического гепатита В среди всего населения земного шара составляет 5%. Таким образом, это заболевание является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В общем ряду причин смерти хронический гепатит В занимает 9-е место, следуя непосредственно за хроническими заболеваниями легких и заметно опережая СПИД.

В связи с этим хронический вирусный гепатит В должен рассматриваться как важнейшая хроническая вирусная инфекция человека.

Хронический гепатит развивается приблизительно у 3% больных с желтушной формой острого гепатита В. Правда, у многих больных с хроническим HBsAg-положительным гепатитом в анамнезе нет указаний на клинические проявления гепатита В.

Частота хронического гепатита, обусловленного ВГВ, различается в зависимости от географического положения. В Тайване, например, более 90% больных ХАГ являются HBsAg-положительными. В Соединенных Штатах Америки HBsAg-положительными оказываются 10–20% больных ХАГ. В

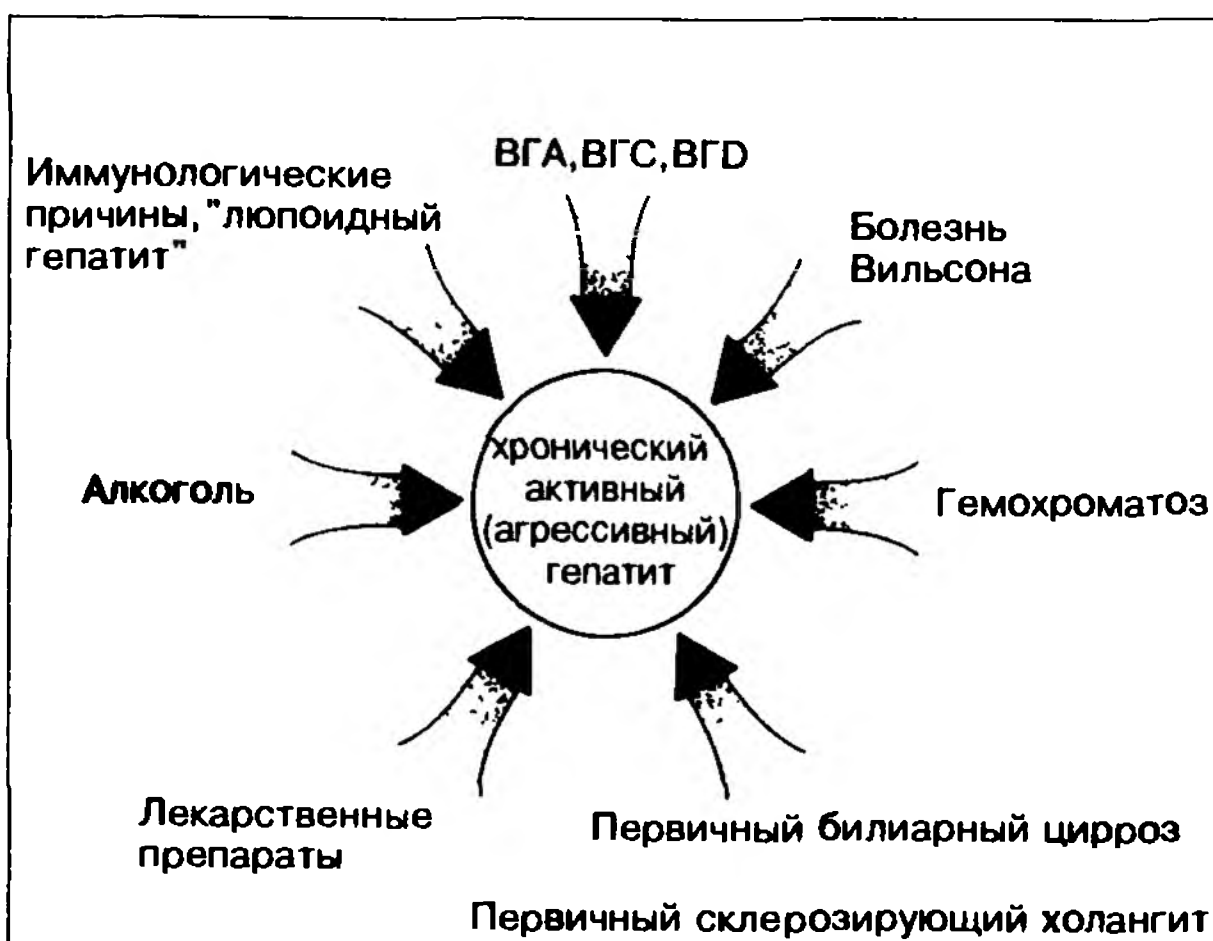


Рис. 32. Заболевания и интоксикации, которые могут привести к развитию гистологической картины хронического гепатита

Европе этот показатель колеблется в пределах от 20 до 40%. Следует отметить низкую (3%) частоту HBsAg-положительных больных ХАГ в Австралии. Описаны семейные случаи ХАГ, вызванного ВГВ. Давно известна более высокая частота хронизации гепатита В у мужчин по сравнению с женщинами, хотя этот факт до сих пор не нашел объяснения.

Во всем мире насчитывается 300 млн лиц, хронически инфицированных ВГВ. Из них примерно у 1% ежегодно этот вирус исчезает. Таким образом, в большинстве случаев заболевание длится всю жизнь.

В зависимости от характера репликации вируса в сыворотке выделяют 3 категории хронического гепатита В:

1. Хронический гепатит с высоким уровнем репликации вируса.
2. Хронический гепатит с уровнем репликации вируса.
3. Хронический гепатит с уровнем репликации вируса, который не обнаруживается обычными методами.

Показатели активности репликации вируса у больных HBsAg-положительным гепатитом В, вполне достаточные для последующей клинической оценки, можно исследовать либо с помощью определения HBeAg, либо информативностью с помощью определения ВГВ-ДНК (методом точечной блот-гибридизации).

Единственным исключением из правила, согласно которому HBeAg-положительные больные всегда являются также ВГВ-ДНК-положительными, следует считать тех лиц, которые инфицированы мутантом вируса, не способным синтезировать HBeAg (эти пациенты часто проживают в эндемичных областях, например, в средиземноморских странах). В типичных случаях такие больные оказываются анти-HBe-положительными и ВГВ-ДНК-положительными.

12.3.2. КЛИНИКА

Высокий уровень репликации вируса отмечается примерно у 20–30% всех пациентов с хроническим гепатитом В. У таких больных выраженная активность заболевания подтверждается соответствующими клиническими симптомами и показателями трансаминаз.

Пациенты с низким уровнем репликации вируса составляют приблизительно треть всех больных хроническим гепатитом В. Повышенная активность трансаминаз у таких больных чередуется с нормальными показателями. Может обнаруживаться ВГВ-ДНК в низкой концентрации. Во многих случаях результаты исследования колеблются от выявления ВГВ-ДНК до констатации их отсутствия! Примерно в 40% таких случаев хронического гепатита репликация вируса обычными методами не обнаруживается.

Это означает, что данные пациенты являются ВГВ-ДНК-отрицательными. Часто у этих больных предположительно уже произошла интеграция ВГВ-ДНК в геном хозяина.

Далее мы остановимся в первую очередь на тех пациентах, у которых диагностируется хронический гепатит В с репликацией вируса («классический» гепатит В).

Эта форма хронического гепатита В примерно в трети случаев начинается как острый вирусный гепатит, т.е. с желудочно-кишечных симптомов, артралгий, редко с лихорадки, а иногда и с желтухи.

Клиника ХАГ в каждом случае может быть различной, и ее нельзя предсказать заранее.

Течение заболевания остается клинически выраженным до тех пор, пока не нормализуется уровень трансаминаз. В этот период (самое позднее) удастся гистологически верифицировать диагноз заболевания. Однако приблизительно в 2/3 случаев заболевание начинается незаметно и проявляется многообразной симптоматикой: утомляемостью (67% больных), неопределенными болями в верхней половине живота (65% пациентов), «ревматическими» жалобами и т.д., которые заставляют больных обратиться к врачу.

В табл. 47 систематизированы важнейшие клинические данные. Следует особенно подчеркнуть, что более чем у 2/3 всех больных хроническим гепатитом В при первом установлении диагноза не обнаруживаются явных физикальных данных хронического заболевания печени! О хроническом агрессивном заболевании печени в активной фазе можно сделать вывод лишь на основании лабораторных исследований.

12.3.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Простые лабораторные исследования могут оказать существенную помощь в диагностике при подозрении на хронический вирусный гепатит В.

Повышенный уровень ГПТ наблюдается у всех больных, размах колебаний показателей в отдельных случаях бывает весьма значительным.

Напротив, повышение (умеренное) уровня билирубина при первом установлении диагноза хронического вирусного гепатита В встречается лишь у 7% пациентов (табл. 48).

На рис. 33 представлен случай типичного течения острого гепатита В, который перешел в хроническую форму. При персистенции HBsAg активность репликации с годами снижается, причем обострение заболевания с повторным подъемом ГПТ свидетельствует о незначительной активности репликации или даже вообще о ее отсутствии.

Таблица 47

Данные физикального обследования при хроническом гепатите В
(по J.Н. Hoofnagle и соавт., 1984)

Гепатомегалия (Г)	8%
Спленомегалия (С)	13%
Г + С	7%
Асцит	1%
Отсутствие изменений	71%

Таблица 48

Хронический гепатит В—данные лабораторных исследований при первом установлении диагноза (по J.Н. Hoofnagle и соавт. 1984)

Повышение уровня ГПТ в 100% случаев	253 (47–1370) Е/л
Повышение уровня ГОТ в 98% случаев	126 (21–1050) Е/л
Повышение уровня билирубина в 7% случаев	0,8 (0,2–3,9) мг/дл

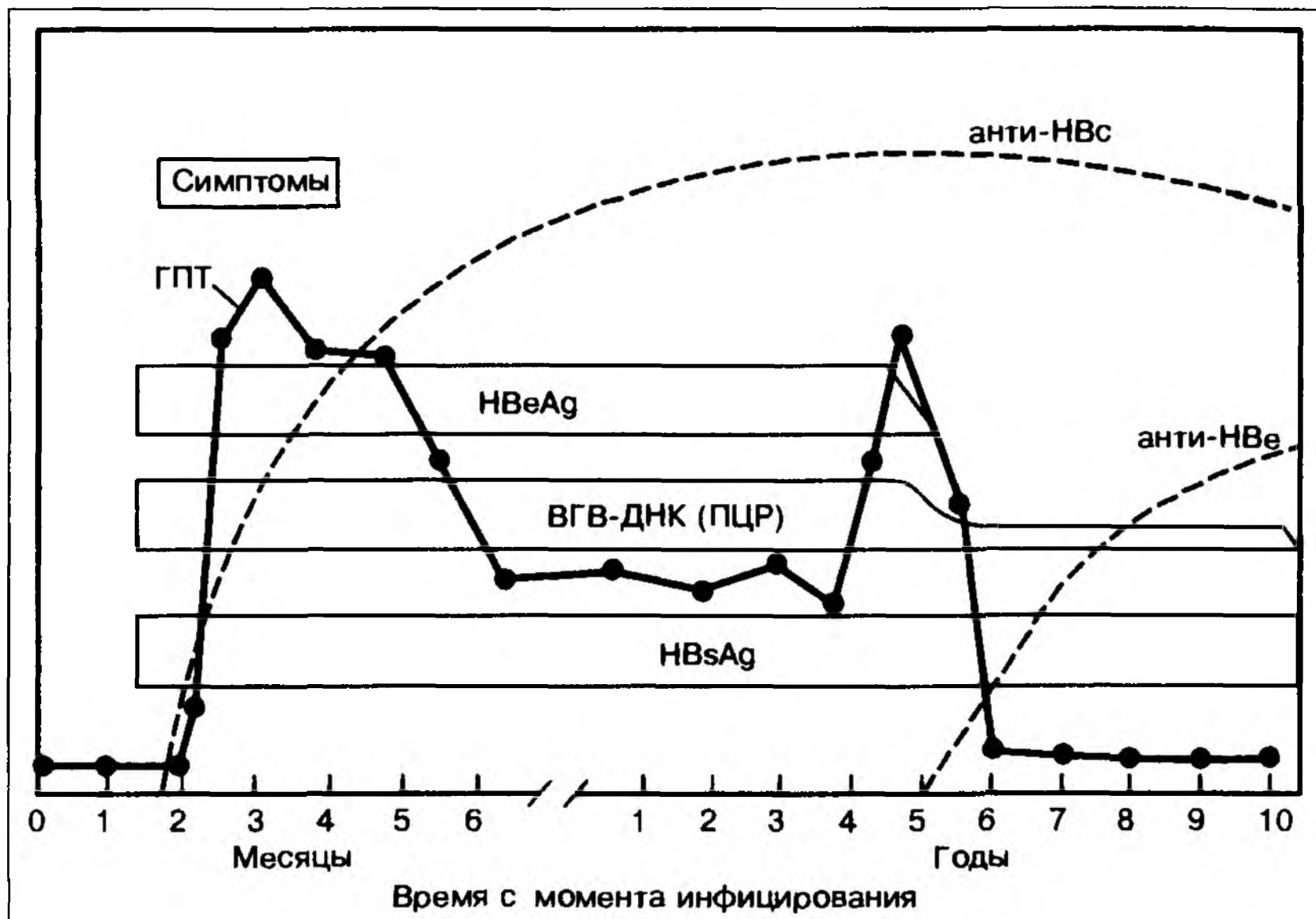


Рис. 33. Типичное течение хронического гепатита В, при котором за острой инфекцией следует хроническая (по J.H.Noofnagle и соавт., 1991)

Показательные результаты дает электрофорез белков сыворотки крови. При его исследовании могут выявляться гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия. Антитела к гладкой мускулатуре (АГМ) обнаруживаются у значительной части больных (до 30%), правда, в низких титрах. В сыворотке крови определяются HBsAg, а в части случаев и HBeAg. Первые работы указывают на то, что при одновременном персистировании HBsAg и HBeAg можно говорить о высокоактивном воспалительном процессе, который способен быстро привести к развитию цирроза печени.

Анти-HBe определяются в сыворотке как у здоровых носителей ВГВ, так и у больных хроническим гепатитом. Больные, инфицированные мутантом ВГВ, также, как правило, оказываются анти-HBe-положительными.

В табл. 49 приведены сравнительные результаты лабораторных исследований, данные гистологического изучения биоптатов, а также определения ВГВ-ДНК в сыворотке и HBsAg в печени у больных хроническим гепатитом В, распределенных на 2 группы (больные, инфицированные мутантом ВГВ, и пациенты, инфицированные мутантом и «диким» типом вируса).

При обследовании больных, относящихся к группе риска (наркоманы, гомосексуалисты, лица, которым многократно проводились гемотрансфузии, больные гемофилией и др.), целесообразно убедиться в отсутствии суперинфекции. В таких случаях мы проводим дополнительное исследование на ВИЧ и определяем анти-VGD-IgM в сыворотке.

12.3.4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз, предположительно поставленный на основании клинических и лабораторных биохимических данных, подтверждается результатами

**Лабораторные и гистологические данные при хроническом гепатите В,
вызванном пре-ядерным (pre-core) мутантом ВГВ
(по N.V.Naoumov et al., Gastroenterology, 1992)**

	Мутант (n = 11)	Мутант и «дикий» тип (n = 15)
<i>Гистологические данные</i>		
ХАГ	5/11	3/15
ХАГ с переходом в цирроз	6/11	4/15
ХПГ	—	8/15
ГПТ (Е/л)	163 (29–889)	22 (6–48)
DUD-ДНК (в сыворотке)	+++	+
HBsAg (в печени)	++	+

гистологического исследования биоптатов печени. При первой биопсии выявляется спектр гистологических изменений, (табл. 50).

У большинства больных уже при первой биопсии обнаруживаются признаки ХАГ, причем у каждого 5-го пациента он переходит в цирроз печени.

Если при гистологическом исследовании биоптата печени у HBsAg-положительного больного выявляются признаки хронического гепатита, то следует провести дифференциальную диагностику. Важно определить, идет ли в данном случае речь о HBsAg-положительном носителе, у которого действуют дополнительные повреждающие факторы (алкоголь, лекарственные препараты), или тяжесть обнаруженного заболевания печени всецело объясняется инфекцией ВГВ и активностью репликации вируса.

12.3.5. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

После подтверждения диагноза определяют тактику лечения.

Обычно у таких больных ограничивают физическую нагрузку. Однако выяснилось, что постельный режим или другие меры, направленные на уменьшение двигательной активности, не оказывают никакого влияния на течение заболевания. То же можно сказать и о диетических рекомендациях, которые при отсутствии энцефалопатии и асцита оказываются бесполезными. Напротив, больной должен есть и пить то, что ему нравится. Дополнительно назначаемые витамины не изменяют активности заболевания. Следует исключить употребление алкоголя.

**Данные первой биопсии при хроническом гепатите В
(по J.H.Noofnagle и соавт., 1984)**

ХПГ	26%
ХАГ	39%
ХАГ с переходом в цирроз	20%
Другие изменения	15%

В последние годы в лечении больных хроническим гепатитом В стали применять многочисленные противовирусные препараты и иммуномодуляторы. Однако только ИФН- α зарекомендовал себя, по данным многочисленных исследований, как действительно эффективный препарат.

а) Иммуномодуляторы

Попытки применения таких модуляторов, как трансфер-фактор, интерлейкин-2 (ИЛ-2) и левамизол, оказались безуспешными.

Комбинация левамизола и ИФН- α также не ведет к улучшению результатов лечения по сравнению с использованием ИФН- α в виде монотерапии.

В лечении хронического гепатита В стали применять иммуномодуляторы другого класса, в частности, **тимозин**. Это препарат с гормоноподобными свойствами, который синтезируется клетками тимуса и способен улучшать функцию Т-клеток. Его применение в лечении хронического гепатита В может рассматриваться как альтернатива использованию ИФН. Результаты пилотного исследования, проведенного у 7 больных, получавших либо фракцию 5 тимозина, либо альфа-тимозин, свидетельствовали о достоверном улучшении биохимических показателей через 1 год. У 86% больных, получавших тимозин, и у 20% пациентов, получавших плацебо, отмечалась элиминация ВГВ-ДНК из сыворотки. После окончания лечения репликативные формы ВГВ обнаруживались в биоптатах печени у 4 из 5 пациентов, получавших плацебо, и лишь у 1 из 7 больных, леченных тимозином. Существенных побочных эффектов терапии не отмечено. Клиническое улучшение, а также улучшение биохимических и серологических показателей у больных, у которых лечение тимозином было эффективным, сохранялось до 26 мес после окончания терапии.

Таким образом, результаты первого пилотного исследования дают основание предположить, что применение тимозина в лечении больных хроническим гепатитом В может быть эффективным. Правда, очень небольшое число наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы.

б) Противовирусные препараты

Ацикловир представляет собой аналог гуанозина, активный в первую очередь в отношении вирусов герпеса. Действие этого препарата зависит от его активации, осуществляемой тимидинкиназой вируса. ВГВ не содержит этого фермента. Однако было показано, что внутривенное применение ацикловира ведет к умеренному уменьшению активности репликации ВГВ, хотя этот эффект при использовании препарата в виде монотерапии сохраняется недолго.

Недавно было проведено рандомизированное многоцентровое исследование с применением комбинированной схемы лечения. Больных разделили на 2 группы. Пациенты основной группы (49 человек) получали 5 млн ЕД ИФН- α ежедневно в течение 16 нед и ацикловир (2 г внутривенно ежедневно в течение 1–2-й и 9–10-й недели). Другую контрольную группу составили 48 больных, не получавших лечения. Через 1 год частота сероконверсии HBeAg у больных основной группы составила 25%, у пациентов контрольной группы—14% (различия статистически недостоверны).

В работе был сделан вывод, что комбинированное применение ацикловира и интерферона не имеет никаких преимуществ.

Фоскарнет (foscarnet)

Этот препарат подавляет вирус-специфичную ДНК-полимеразу (прежде всего вирусов герпеса и гепаднавирусов) и, кроме того, блокирует обратную транскриптазу. В настоящее время данное лекарственное средство используется в первую очередь для лечения цитомегаловирусного ретинита.

Применение препарата в экспериментальных исследованиях на животных оказалось успешным. Однако первое пилотное исследование, проведенное у 8 больных HBeAg-положительным гепатитом В, не дало убедительных результатов.

Другие противовирусные препараты

Многие препараты проявляют противовирусную активность в отношении ВГВ *in vitro* и *in vivo*.

Аденинарабинозид (АРА-А) и **аденинарабинозид-монофосфат (АРА-АМФ)** в настоящее время в клинической практике уже не применяются, что связано с их недостаточной эффективностью и выраженной нейротоксичностью.

Сурамин (suramin) представляет собой новое эффективное противовирусное средство, применяемое в первую очередь при лечении ВИЧ-инфекции. В экспериментах на животных препарат влияет на репликацию ВГВ. Однако небольшое клиническое исследование показало, что сурамин недостаточно эффективен и слишком токсичен. Это делает нецелесообразным его применение для лечения хронической инфекции ВГВ.

Рибавирин назначали внутрь в течение полугода 18 больным хроническим гепатитом В. Выявлено умеренное снижение концентрации ВГВ-ДНК в сыворотке, а также уменьшение активности трансаминаз. Однако ни у одного больного не было достигнуто элиминации ВГВ-ДНК. Длительного положительного эффекта лечения не отмечалось.

в) Препараты, действующие на молекулярном уровне («блокаторы кода»)

С целью блокирования экспрессии гена были предприняты попытки применения в различных эукариотических системах антисенсорных олигонуклеотидов (oligos). В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что наиболее эффективный антисенсорный олигонуклеотид, направленный против 5'-региона *pre-S*-гена, ведет к полному торможению репликации вируса и экспрессии гена как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. На рис. 34 на модели хронической инфекции ВГВ схематически показан стратегический принцип такого лечения. Недавно были идентифицированы два высокоспецифичных участка ВГС-РНК, являющихся структурами для целенаправленного действия антисенсорных олигонуклеотидов. Предполагают, что эти структуры имеют особо важное значение для цикла размножения ВГС. Таким образом, можно считать, что при хронической инфекции как ВГВ, так и ВГС открываются принципиально новые перспективы лечения на молекулярном уровне.

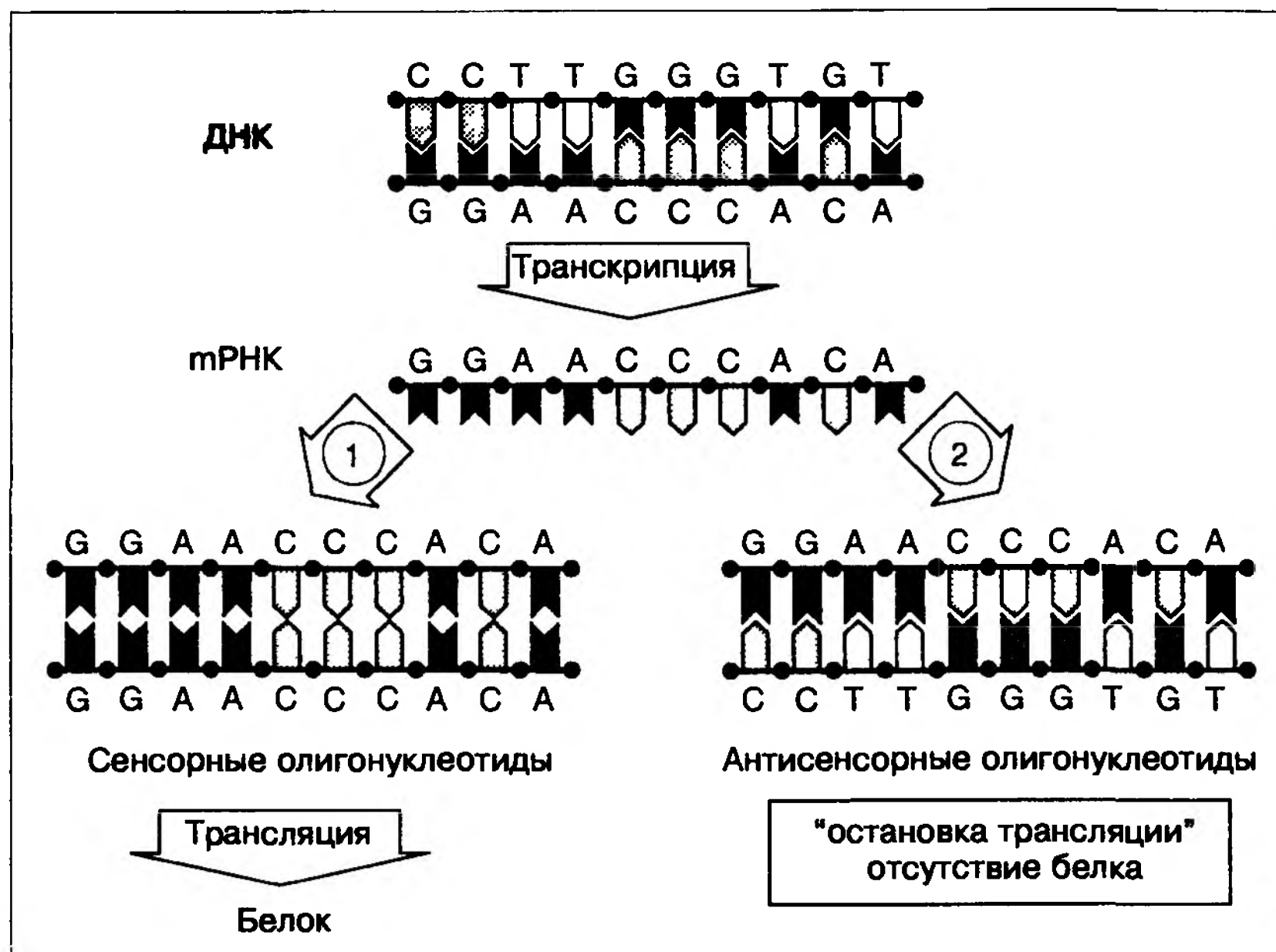


Рис. 34. Принцип генной терапии с применением антисенсорных олигонуклеотидов [благодарю проф. д-ра Х.Е.Блюма (H.E. Blum) из Цюриха за любезно предоставленный рисунок]

В настоящее время эти «блокаторы кода» еще не применяются в клинической практике для лечения хронического гепатита. Однако высокоспецифичный механизм действия указанных молекулярно-биологических методов позволяет рассматривать их с позиций стратегических направлений терапии, имеющих широкие перспективы в будущем.

г) ИФН

ИФН представляют собой группу аутогенных гликопротеинов, защищающих клетки от вирусной инфекции. Впервые это было продемонстрировано более 40 лет назад на примере репликации вируса гриппа.

ИФН можно подразделить на 2 типа.

ИФН типа 1 охватывают 22 различных подтипа ИФН- α , а также один подтип ИФН- β .

ИФН- γ относится к ИФН типа 2.

ИФН типа 1 действуют в первую очередь как ингибиторы репликации вируса, тогда как ИФН типа 2 проявляют иммуномодуляторную активность.

ИФН, встречающиеся в естественных условиях, к которым относятся ИФН- α (раньше — лейкоцитарный ИФН, синтезируемый моноцитами и В-лимфоцитами и обозначавшийся как лимфобластоидный ИФН), ИФН- β (раньше — фибробластный ИФН, получаемый из культуры фибробластов человека), а также ИФН- γ (раньше — иммунный ИФН из Т-лимфоцитов,

рассматривавшийся в рамках реакции на неспецифические митогены) оказываются столь же эффективными, что и существующие в настоящее время рекомбинантные ИФН, применяющиеся в гепатологии в виде ИФН- α -2а.

Биологический механизм действия ИФН связан с активацией (дерепрессией) клеточных генов, в результате чего синтезируется множество различных белков, часть из которых обладают противовирусными свойствами.

На рис. 35 показано, что в клетке, пораженной вирусом, синтезируется и выделяется ИФН. ИФН- α и ИФН- β делят общий рецептор на поверхности клетки. Вскоре после связывания с рецептором происходит индукция транскрипции специфичных генов, в след за которой синтезируются противовирусные протеины. Комплекс ИФН-рецептор захватывается клеткой посредством эндоцитоза, ИФН расщепляется в лизосомах, в результате чего вновь освобождается циркулирующий рецептор для ИФН.

ИФН индуцирует два фермента, обладающих противовирусной активностью: 2'-5'аденилатсинтетазу и протеинкиназу. Инактивация вируса с помощью образования рибонуклеазы (как следствия активации аденилатсинтетазы) поддерживается торможением вирус-индуцированного синтеза протеина в рибосомах благодаря активации протеинкиназы.

Первый фермент проявляет в нестимулированных клетках лишь очень умеренную активность. Его специфичная активация достигается с помощью двунигчатой РНК (dsРНК), которая отсутствует в нормальных клетках и появляется там только при репликации определенных вирусов. После первоначальной активации этот фермент катализирует ряд олигонуклеотидов, которые в свою очередь активируют рибонуклеазу.

У некоторых больных хроническим гепатитом В активность аденилатсинтетазы существенно снижается, что может служить основанием для терапевтического применения ИФН.

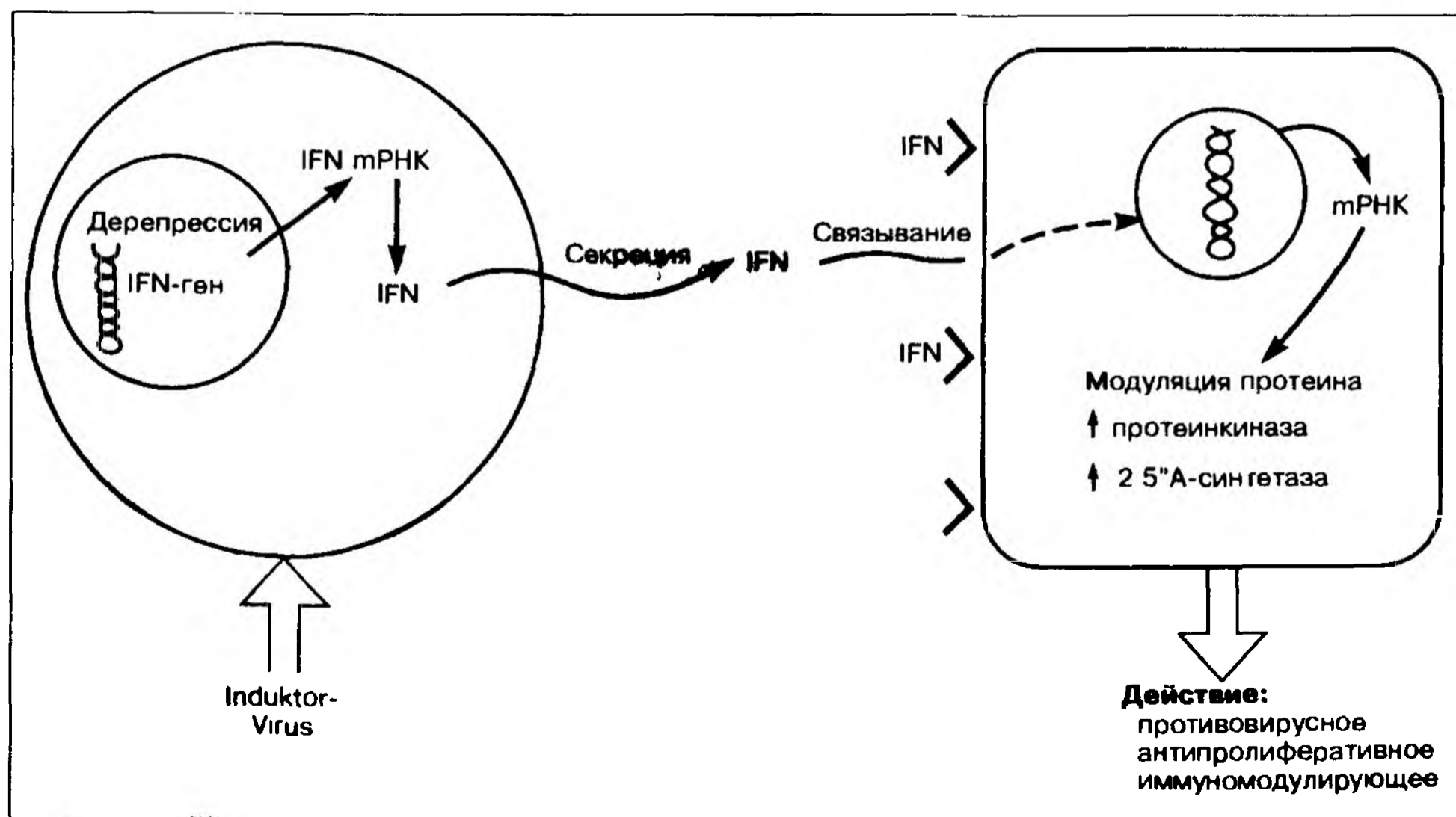


Рис. 35. Клеточный синтез интерферона

В дополнение к активации синтеза специфических противовирусных протеинов ИФН типов 1 и 2 способны оказывать иммуномодуляторное действие.

Чтобы антигены вирусов могли быть распознаны цитотоксичными Т-клетками, должна произойти их деградация с участием комплекса ферментов. При этом фрагменты пептидов после ассоциации с протеинами HLA-класса I в конечном итоге экспримируются на поверхности клетки как комплекс антиген—HLA. ИФН оказываются способными стимулировать синтез HLA-протеинов. Возрастает способность иммунной системы распознавать с помощью цитотоксичных Т-лимфоцитов инфицированные гепатоциты и элиминировать их (рис. 36).

Представленная картина свидетельствует, что активация противовирусного механизма (протеинкиназы и аденилатсинтетазы) вызывается самими вирусами, которые таким образом сами готовят почву для собственного разрушения. В такой ситуации не вызывает удивления то, что у определенных вирусов сформировалась способность противостоять образованию этой защитной цепочки.

Определенные вирусы могут с помощью прямого взаимодействия инактивировать ферменты, активированные двунигчатой РНК. Дельта-антиген может секвестрировать РНК вируса и таким образом блокировать активацию противовирусных ферментов. ВГВ (и некоторые аденовирусы) способен очень рано блокировать путь передачи сигнала от мембраны цитоплазмы к ядру клетки, ингибируя при этом трансактивирующий фактор.

При хроническом гепатите В некоторые авторы обнаружили (хотя и безоговорочно) сниженную активность противовирусного фермента 2'-5' аденилатсинтетазы, что можно рассматривать как косвенный показатель сниженной активности ИФН при хронической инфекции ВГВ. Однако еще не ясно, какую роль играют эти ингибиторы ИФН в патогенезе хронического гепатита В у человека. Недавно все же было показано, что у больных хроническим гепатитом В с выраженной способностью вырабатывать специфичный ингибитор ИФН терапия ИФН малоэффективна.

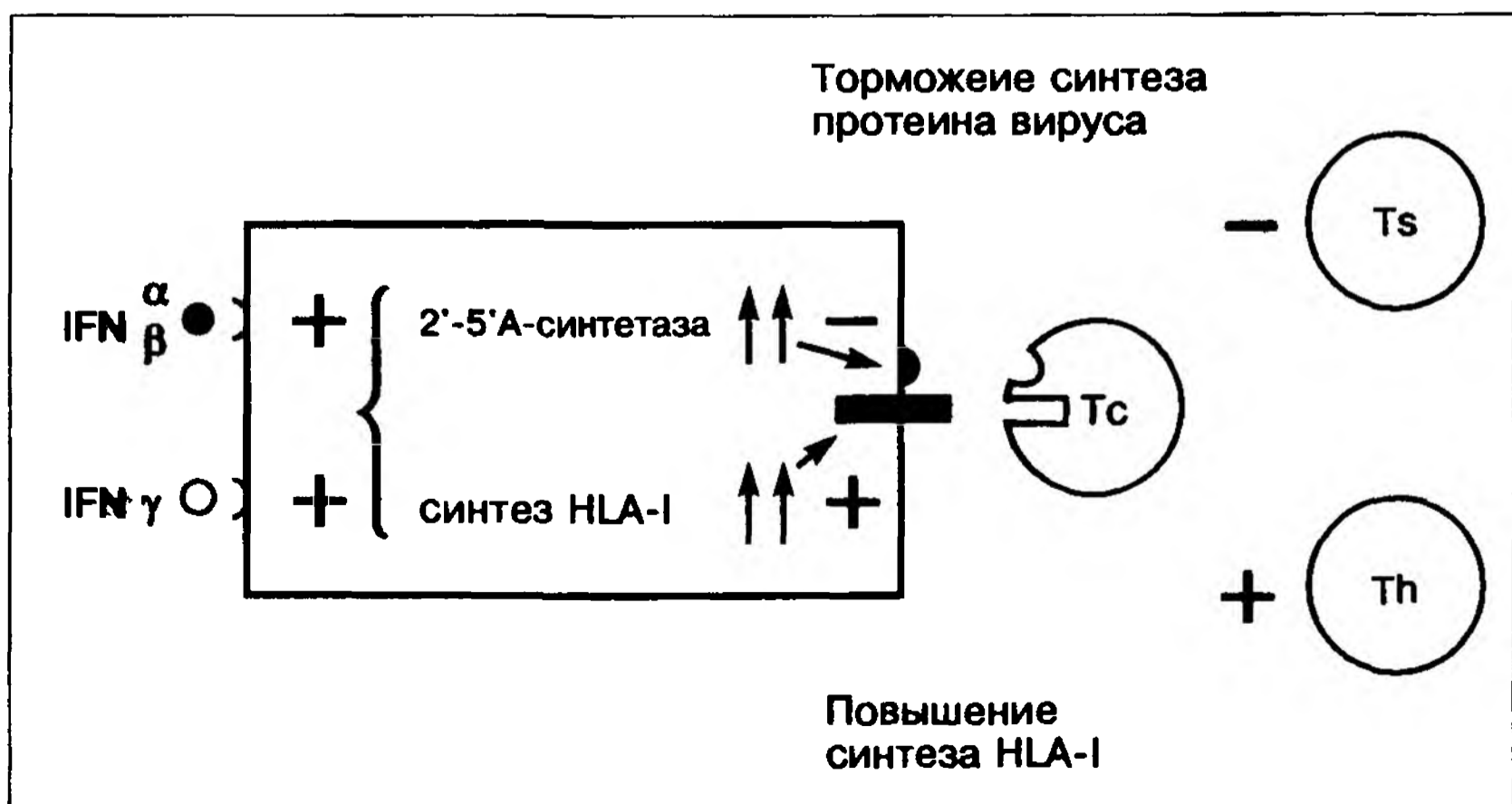


Рис. 36. Торможение синтеза протеина вируса и повышение синтеза HLA-I при действии ИФН

Вместе с тем у больных хроническим гепатитом, у которых применение ИФН- α дает хороший эффект, по сравнению с пациентами, плохо отвечающими на терапию ИФН, отчетливо повышается активность аденилатсинтетазы, что сохраняется приблизительно в течение полугода.

По-прежнему обсуждается вопрос о возможной индукции анти-ИФН (нейтрализующих антител) как факторе, способном изменить ответ на лечение. В некоторых работах в 6–30% случаев действительно обнаруживались нейтрализующие антитела. Однако клиническое значение этих антител остается неясным, особенно с учетом того, что образование данных антител не оказывает (по крайней мере, у части больных) большого влияния на клиническое течение заболевания.

На какой стадии хронического гепатита В показано лечение ИФН?

Хронический гепатит, вызванный ВГВ, проходит несколько стадий, которые можно дифференцировать с помощью серологических и клеточных параметров.

Вообще противовирусное лечение имеет смысл лишь на ранней стадии заболевания, до интеграции ДНК вируса в геном хозяина. Фактически можно считать установленным, что перенесенный не слишком давно (менее 5 лет назад) острый гепатит В, перешедший в дальнейшем в хроническую форму, свидетельствует о вероятной эффективности терапии ИФН. Напротив, больные, перенесшие острый вирусный гепатит очень давно (нередко неизвестно когда) или инфицированные ВГВ в перинатальном периоде, отвечают на терапию ИФН очень редко (если вообще отвечают на нее).

Применительно к клинической практике это означает, что у больного хроническим гепатитом В должны отмечаться серологические признаки продолжающейся активной репликации вируса (в первую очередь положительные результаты исследования ВГВ-ДНК).

Положительные результаты исследования ВГВ-ДНК часто (но не всегда) сочетаются с обнаружением положительного HBeAg в сыворотке. Не так давно были описаны случаи особенно тяжелого течения хронического гепатита В, при которых обнаруживались циркулирующие частицы ВГВ, но пациенты, как правило, оставались HBeAg-отрицательными и анти-HBe-положительными. Европейские и американские группы исследователей недавно показали, что отсутствие выработки HBeAg объясняется изменением последовательности нуклеотидов в пре-ядерном регионе генома ВГВ. Это обстоятельство свидетельствует о том, что при подозрении на хронический гепатит В определение ВГВ-ДНК в сыворотке предпочтительнее, чем исследование HBeAg и анти-HBe.

Какие больные хроническим гепатитом В отвечают на лечение ИФН?

В табл. 51. приведены параметры, которые наряду с уже упоминавшимися серологическими маркерами могут оказать помощь в определении показаний к последующему лечению ИФН.

Согласно последним данным, у больных (в первую очередь у женщин) с высокой активностью трансаминаз к моменту начала лечения (т.е. с признаками выраженного иммунного ответа на внедрение вируса) можно надеяться

Критерии отбора для терапии ИФН при хроническом гепатите В

Гепатит В в анамнезе
Высокая активность ГПТ (300–400 Е/л)
Низкая активность ДНК-полимеразы
Гистологическая активность заболевания печени
Женский пол
Отсутствие коинфекции (ВИЧ, ВГД)
Содержание ВГД-ДНК в сыворотке < 200 пг/мл

на хорошие результаты терапии ИФН. Острый гепатит В, перенесенный в недавнем прошлом, также может служить, как уже говорилось, важным и благоприятным прогностическим признаком хорошего ответа на терапию ИФН.

Однако самым существенным параметром является концентрация ВГВ-ДНК в сыворотке. Если концентрация менее 100 пг/мл, то частота ответа на терапию ИФН в обычных дозах находится в пределах 50%. Если концентрация ВГВ-ДНК превышает 200 пг/мл, то лечение будет эффективным лишь в 7% случаев.

Другим важнейшим параметром, который также легко можно определить, является активность ГПТ. Если при многократном определении активность ГПТ превышает 200 Е/л, то хороший ответ на лечение отмечается приблизительно у 50% больных. Если активность ГПТ меньше 100 Е/л, то частота положительных результатов терапии ИФН падает до 17%.

В заключение следует еще раз указать на то, что приведенные выше параметры в совокупности с вирусологическими и гистологическими данными могут помочь в оценке перспектив терапевтического применения ИФН.

Каковы цели применения ИФН?

Цели применения ИФН можно определить следующим образом:

- устранение инфекции, т.е. элиминация всех маркеров активной репликации вируса;
- улучшение клинических, лабораторных и гистологических параметров течения хронического заболевания печени;
- долгосрочная профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Как и в каких дозах следует проводить терапию ИФН?

При хроническом гепатите В применялись ИФН всех 3 типов (ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ), но наибольший опыт в настоящее время накоплен при использовании ИФН-α.

Результаты лечения оказались неодинаковыми. Это обусловлено различиями доз, длительности лечения и отбора пациентов, а также различиями, связанными с путем проникновения инфекции, вызвавшей хронический гепатит.

Применение при хроническом гепатите В ИФН-β и ИФН-γ, а также комбинированная терапия с использованием различных ИФН не дали хороших результатов. В последнем рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 32 пациента с хроническим гепатитом В, сравнивали результаты монотерапии ИФН-α, который применялся в течение 4 мес в дозе 10 млн ЕД/м² 3 раза в неделю, и комбинированной терапии с одновременным использованием ИФН-α в той же дозе и ИФН-γ в дозе 2 млн ЕД/м². Через 13 мес отрицательные результаты исследования ВГВ-ДНК были у 50% больных, получавших монотерапию ИФН-α, и у 25% пациентов, получавших комбинированное лечение. Таким образом, вновь показано, что комбинированное лечение не имеет преимуществ перед монотерапией. Кроме того, терапевтическая широта комбинированного лечения существенно ограничена, поскольку приходится опасаться усиления печеночной недостаточности.

В дальнейшем мы остановимся только на обсуждении результатов монотерапии ИФН-α (торговые названия «роферон-А», «интрон-А»).

а) ВГВ-ДНК-положительный, HBeAg-положительный хронический гепатит В

Общепринятой схемы лечения таких больных в настоящее время не существует. В качестве варианта стандартной схемы может рассматриваться назначение ИФН-α в дозе 5–10 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 4–6 мес. При этом клиренс ВГВ-ДНК достигается у 25–40% пациентов.

Крупное исследование, проведенное американскими авторами у 169 больных с компенсированным гепатитом В (в фазе репликации вируса), не выявило достоверных преимуществ предварительного лечения кортикостероидами по сравнению с монотерапией только ИФН-α в дозе 5 млн ЕД ежедневно в течение 16 нед. В обоих случаях частота сероконверсии составила примерно 40%.

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное английскими авторами, в котором ИФН-α применяли в течение 6 мес в дозе 10 млн ЕД/м² по 3-м дням недели, показало частоту элиминации HBeAg у ВИЧ-отрицательных пациентов 41%. Интересно, что у 17% больных при этом происходила элиминация HBsAg из сыворотки. Более низкие дозы (2,5 млн или 5 млн ЕД) оказались существенно менее эффективными.

Мы применяем, как правило, ИФН-α в течение 6 мес в дозе 5 млн ЕД 3 раза в неделю, исходя из того, что пациент может хорошо переносить побочные явления, всегда возникающие в начальный период и обычно уменьшающиеся при одновременном назначении парацетамола.

б) ВГВ-ДНК-положительный, анти-HBe-положительный хронический гепатит В

Лечение ИФН-α в течение 6 мес в дозе 5 млн ЕД/м² 3 раза в неделю у 18 гетеросексуальных больных при последующем наблюдении в течение 24 мес обусловило нормализацию уровня ГПТ и в 9 из 10 случаев элиминацию ВГВ-ДНК. Ни у одного больного, не получавшего лечения нормализации не отмечено. Правда, к концу периода наблюдения у 8 из 9 больных, ответивших на

терапию ИФН, вновь обнаруживались ВГВ-ДНК в сыворотке и повторное повышение активности ГПТ. Гистологическая картина, полученная при повторной биопсии, была почти идентична таковой до начала лечения.

Отсюда следует, что у анти-НВе-положительных и ВГВ-ДНК-положительных больных хроническим гепатитом В непосредственный ответ на терапию ИФН оказывается таким же, как и у пациентов с «классическим» (ВГВ-ДНК-положительным и НВеАg-положительным) хроническим гепатитом В. Правда, частота рецидивов остается очень высокой (89%).

Представленные, скорее, негативные результаты лечения не нашли подтверждения в другом исследовании, проведенном в Италии у 60 гетеросексуальных больных. Схема лечения и показатели серологических маркеров в этом исследовании не отличались от таковых в предыдущей работе. Через 18 мес после окончания лечения, проводившегося в течение 6 месяцев, отрицательные результаты исследования ВГВ-ДНК и нормализация уровня ГПТ отмечены у 53% пациентов, получавших терапию ИФН, и лишь у 17% больных, не получавших ее. Гистологическая картина улучшилась у 50% больных, леченных ИФН. Примечательным при этом исследовании оказалось то, что у 40% пациентов, которые стали ВГВ-ДНК-отрицательными, как и у НВеАg-положительных больных, в ходе терапии ИФН-α обнаруживалось повышение уровня ГПТ. Рецидив после окончания лечения наступил лишь у трети больных.

Таким образом, идеальная схема лечения анти-НВе-положительных и ВГВ-ДНК-положительных больных хроническим гепатитом В ИФН-α еще не отработана. Возможно, результаты лечения удастся улучшить при удлинении сроков лечения (6–12 мес?). Если достигнута ремиссия заболевания, то ВГВ-ДНК элиминируется не только из сыворотки. У большинства больных, у которых терапия ИФН оказывается успешной, репликативные формы ВГВ-ДНК не обнаруживаются и в печени.

в) Сложные больные

Сложными считают пациентов с мягким течением хронического гепатита при невысокой активности ГПТ (меньше 50 Е/л) при биохимическом исследовании и хроническим персистирующим гепатитом при гистологическом исследовании. Частота ответа на терапию ИФН у этих больных не превышает 10%. В такой ситуации целесообразно придерживаться выжидательной тактики и начинать лечение только тогда, когда произойдет эндогенная активация заболевания.

Определенные проблемы создает и противоположная ситуация — выявление декомпенсированного цирроза печени. Из 18 больных с этой патологией кратковременный эффект отмечен у 12 пациентов. У 6 больных НВsАg-положительным циррозом печени в стадии В по Чайлду процесс перешел в стадию А.

В принципиальном плане применение ИФН у больных декомпенсированным циррозом печени представляется целесообразным, поскольку такие пациенты служат потенциальными кандидатами для пересадки печени. Если эти больные остаются к моменту операции ВГВ-ДНК-положительными, то

после трансплантации у большинства приходится опасаться повторного возникновения вирусного гепатита.

Вместе с тем, несмотря на низкие дозы ИФН, применяемые у этих специфических больных, существует серьезная опасность, что индуцированный ИФН некроз гепатоцитов, который наблюдается через 8–12 нед лечения, может привести (с учетом низкой резервной способности печени) к критическим метаболическим нарушениям. Даже если лечение проводится прицельно в плане возможной последующей трансплантации печени, риск подобных осложнений остается очень высоким. Из 7 больных декомпенсированным циррозом печени, получивших указанное лечение, 3 пациента умерли до трансплантации, у 3 больных была достигнута компенсация цирроза, и у 1 больного лечение было преждевременно прекращено из-за остро возникшего некроза гепатоцитов. Помимо некроза гепатоцитов (печеночная кома), следует также особо опасаться бактериальных осложнений (пневмония, перитонит).

Если такие больные и нуждаются в лечении ИФН, то оно должно проводиться только в стадии компенсированного цирроза, с использованием низких доз (2 млн ЕД) и под контролем опытного специалиста. В общем, при лечении таких больных необходимо считаться с возможностью серьезных побочных эффектов.

Хронический гепатит, вызванный мутантами ВГВ

Проведены 3 исследования эффективности ИФН у больных хроническим гепатитом, вызванным мутантами ВГВ. Непосредственные результаты лечения были хорошими. Однако частота рецидивов оказалась очень высокой (сравните главу «ВГВ-ДНК-положительный и анти-НВе-положительный хронический гепатит В»).

Хронический гепатит в детском и юношеском возрасте

Оценка эффективности ИФН у детей долго представляла собой сложную проблему. Не в последнюю очередь это было связано с тем, что первые результаты основывались на исследовании китайских детей, которые, как правило, инфицировались ВГВ в перинатальном периоде. В этой особой группе больных эффективность ИФН была чрезвычайно низкой.

В настоящее время имеются результаты применения ИФН- α (в дозе до 10 млн ЕД/м² 3 раза в неделю в течение 6 мес) у европейских детей. За время наблюдения элиминация ВГВ-ДНК из сыворотки была отмечена примерно у 50% детей, получавших ИФН, и лишь у 17% детей контрольной группы. Примечательно, что у детей частота ответа на применение ИФН в дозе 5 млн ЕД/м² 3 раза в неделю также оказалась достаточно высокой (41%). Кроме того, интересно, что различий в частоте побочных эффектов при применении ИФН в дозах 5 млн и 10 млн ЕД не отмечено.

Можно заключить, что эффективность ИФН у европейских детей с хроническим гепатитом В такая же, как и у взрослых больных. Вероятно, это связано и с тем, что в европейских странах момент инфицирования ВГВ, как правило, не совпадает с моментом рождения. Частота и выраженность побочных эффектов при терапии ИФН у европейских детей идентичны таковым у взрослых больных (см. ниже).

г) Больные, не отвечающие на лечение ИФН

У части больных ИФН оказывается неэффективным, поэтому после начала лечения (самое позднее спустя 3 мес) необходимо решить, имеет ли смысл продолжать терапию ИФН.

Если у больного нет ремиссии, то можно брать в расчет следующие основные рассуждения.

Можно продолжать лечение ИФН до тех пор, пока не будет постепенного снижения уровня ВГВ-ДНК.

Или можно значительно увеличить дозу и продолжить лечение больше 6 мес.

Или можно прервать лечение, после чего ежемесячно определять активность ГПТ и концентрацию ВГВ-ДНК в сыворотке. Если активность ГПТ возрастает, а концентрация ВГВ-ДНК в сыворотке падает (или по крайней мере не увеличивается), то правомерно думать о начале «эндогенного иммунного ответа» и возобновить терапию ИФН.

В случаях неэффективности лечения ИФН мы руководствуемся последней рекомендацией.

д) Антитела к ИФН

Нередко (до трети случаев) лечение ИФН сопровождается образованием нейтрализующих антител в сыворотке. Эти антитела нейтрализуют противовирусную активность препарата.

Антитела к ИФН образуются у большинства больных сравнительно поздно (через 3–4 мес после начала терапии). Абсолютной корреляции между потерей эффективности и выявлением антител к ИФН нет.

е) Влияние ИФН на гистологические изменения

Успешное лечение ИФН ассоциируется с уменьшением **активности** перипортального некроза, которое при проведении **сравнительных исследований** не наблюдается у больных контрольной группы.

ж) Критерии исключения и побочные эффекты ИФН

В табл. 52 представлены критерии исключения, которыми целесообразно руководствоваться при определении показаний к терапии ИФН при хроническом вирусном гепатите В.

Важно обратить внимание больных на побочные эффекты при применении ИФН, к числу которых почти всегда относятся гриппоподобные симптомы и лихорадка. Кроме того, иногда бывают мышечные боли, выпадение волос, утомляемость, боли в верхней половине живота, депрессия, гематологические изменения. Реже наблюдаются гиперкальциемия и также гипер- или гипотиреоз (13% случаев). Побочные эффекты в большинстве случаев дозозависимые. Наиболее частым побочным проявлением служит утомляемость, которая обычно уменьшается при продолжении терапии. Примерно у 35% взрослых пациентов, получающих 5 млн. ЕД

Лечение ИФН больных хроническим вирусным гепатитом. Критерии исключения

Декомпенсированный цирроз печени
Аутоиммунный гепатит
Симультанная гепаринотерапия
Лейкопения и/или тромбоцитопения
Больные с ослабленным иммунитетом
получающие гемодиализ
состояние после трансплантации печени
Сопутствующие инфекции (например, ВИЧ)
Психозы, беременность, эпилепсия
Тяжелые общие заболевания

ИФН- α ежедневно, со временем возникает необходимость в уменьшении дозы. Однако только менее 5% больных вынуждены преждевременно прекращать лечение.

з) Контроль терапии ИФН

В конце 1-й и 2-й недели лечения, а в последующем ежемесячно у больных рекомендуется проводить клинический анализ крови и определять активность ГПТ. Мы исследуем также содержание электролитов в сыворотке (включая кальций) и уровень гормонов щитовидной железы. При снижении содержания тромбоцитов менее 40 000, гранулоцитопении менее 500/мм³ или выраженных колебаниях настроения, тошноте, рвоте, а также непреодолимой усталости лечение ИФН следует тотчас прекратить. Если побочные эффекты выражены умеренно, то рекомендуется сначала снизить дозу на 50%, после чего можно попытаться вновь медленно повысить ее до полной терапевтической.

Как протекает хронический гепатит В после терапии ИФН?

На рис. 37 схематически представлены результаты исследования, в котором 114 больных лечились ИФН- α и в 38% случаев хорошо ответили на него. Приведенные данные свидетельствуют, что значительная часть больных, у которых первоначально был получен хороший эффект, спустя короткое время вновь оказались HBsAg-положительными. Недавно были опубликованы результаты длительного наблюдения за больными, у которых первоначальная терапия ИФН- α дала благоприятный эффект (рис. 38). Эти результаты говорят о том, что у 80% пациентов с хорошим первоначальным ответом на ИФН через 5 лет сохранялся нормальный уровень трансаминаз и почти у такого же процента этих больных HBsAg был отрицательным. Таким образом, при оценке приведенных данных, рассмотренных в совокупности с известным улучшением гистологической картины, можно заключить, что отдаленный прогноз больных, хорошо ответивших на лечение ИФН- α , вполне благоприятен. Частота повторной активации заболевания в таких случаях колеблется, по данным литературы, от 5 до 10%.



Рис. 37. Результаты применения ИФН- α в лечении 114 больных (по Н. Thomas, EASL, 1990)

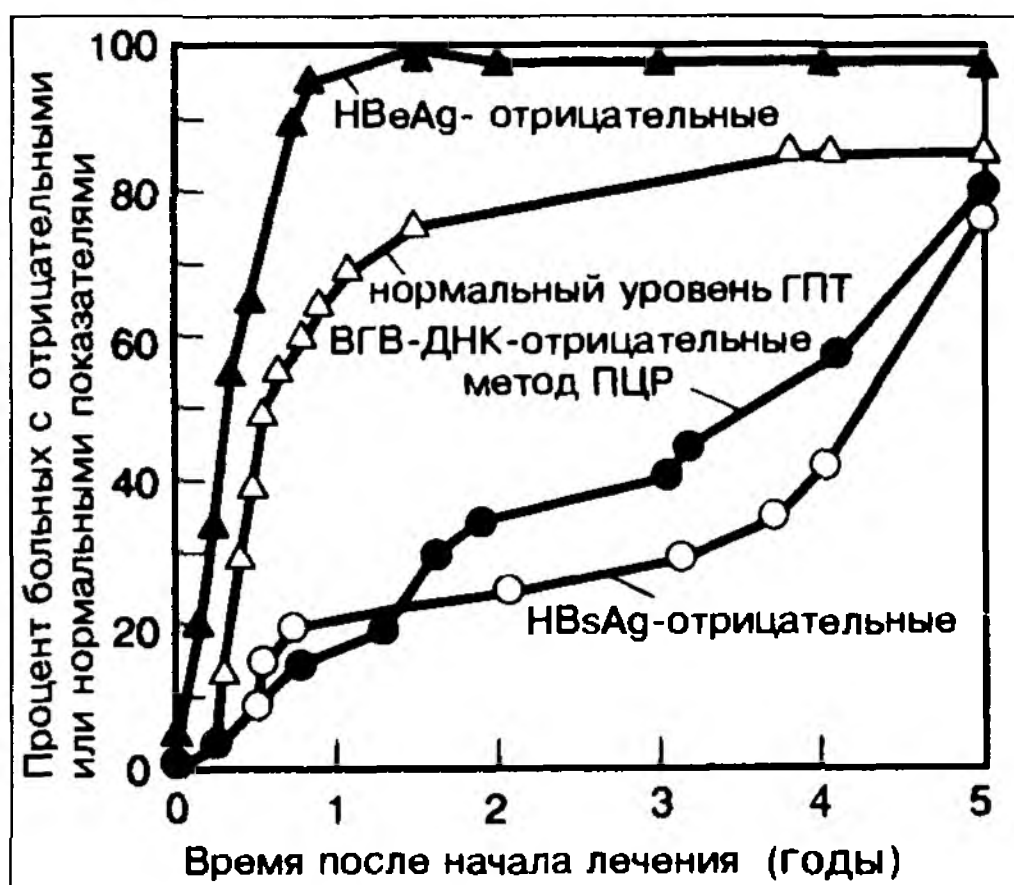


Рис. 38 Длительная ремиссия при хроническом гепатите В после терапии ИФН- α (по J. Kogenman и соавт.: Ann. intern. Med., 1991)

Как протекает хронический гепатит В без терапии ИФН или в случае ее неэффективности?

Спонтанная частота элиминации HBsAg при хроническом гепатите В составляет всего 1–2% в год. Напротив, частота элиминации HBeAg оказывается более высокой. Полагают, что показатели клиренса HBeAg, различающиеся в разных странах и зависящие от пола, составляют примерно 10% в год.

В проспективном исследовании, проведенном у 379 больных хроническим гепатитом, изучалась их выживаемость. Обследован 121 больной ХПГ, 128 пациентов с ХАГ и 130 больных ХАГ с переходом в цирроз печени. 10-летняя выживаемость составила при ХПГ — 89%, при ХАГ — 74% и при ХАГ с переходом в цирроз — 47%.

У больных с хроническим гепатитом, перешедшим в HBsAg-положительный цирроз печени, отрицательное прогностическое значение имели возраст больных, уровень билирубина, наличие или отсутствие асцита, а также (при компенсированном циррозе печени) наличие или отсутствие HBeAg в сыворотке. У больных с HBeAg-отрицательным компенсированным циррозом печени прогноз был существенно лучше, чем у HBsAg-положительных пациентов. Прогноз зависел и от степени компенсации. Так, 5-летняя выживаемость HBsAg-положительных больных с подтвержденным циррозом печени, когда к моменту установления диагноза уже выявлялись признаки печеночной недостаточности, составила 14%. В компенсированной стадии заболевания выживаемость достигала 84%. У этих больных наличие или отсутствие HBeAg, как это ни удивительно, не имело прогностического значения.

Представляют ли больные HBsAg-положительным гепатитом опасность для членов их семей?

Такой вопрос оправдан, поскольку возможность внутрисемейной передачи ВГВ считается доказанной. При проспективном исследовании показателей заболеваемости и смертности от инфекции ВГВ у 6% членов семей HBsAg-положительных больных хроническим гепатитом отмечалась повышенная активность ГПТ в сыворотке. У большинства этих людей при гистологическом исследовании обнаруживалась картина хронического гепатита. Эти данные свидетельствуют о целесообразности быстрой активной вакцинации членов семей HBsAg-положительных больных против вирусного гепатита В.

Характеристика HBsAg-положительного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы представлена в главе 14.4.

Роль трансплантации печени при хронической инфекции ВГВ

Исходом хронического вирусного гепатита В является цирроз печени со всеми его опасными последствиями. Такой исход хронического воспаления печени, причем в сравнительно короткие сроки, часто наблюдается у больных, суперинфицированных ВГД, а также у пациентов, которые одновременно оказываются анти-HBe-положительными и ВГВ-ДНК-положительными. Все это ставит вопрос о показаниях к пересадке печени при хронической вирусной инфекции ВГВ.

Выживаемость таких больных после трансплантации печени, проведенной на стадиях А и В по Чайльду, в большой мере зависит от наличия или отсутствия маркеров репликации ВГВ в сыворотке. Напротив, при прогрессировании цирроза печени до стадии С по Чайльду эти маркеры не влияют на выживаемость.

Известно, что приблизительно у 50% всех больных с пересаженной печенью вновь развивается вирусный гепатит В. При более детальном рассмотрении выясняется, что частота реинфекции зависит от активности репликации вируса в дооперационном периоде.

Более чем у 80% ВГВ-ДНК-положительных больных после трансплантации печени вновь обнаруживается вирусная инфекция. Если в дооперационном периоде пациенты при серологическом исследовании оставались HBeAg-отрицательными и

ВГВ-ДНК-отрицательными, то частота виремии в послеоперационном периоде составляла менее 50%.

Эта проблема делает актуальной соответствующую подготовку больного перед трансплантацией печени, т.е. применение в дооперационном периоде ИФН с целью возможно более активного подавления репликации вируса или его полного элиминирования. Выше уже говорилось, что эта проблема приобретает особенно важное значение, когда попытка терапии ИФН предпринимается впервые уже на стадии декомпенсации цирроза печени. Дело в том, что лечение ИФН на этой стадии заболевания обычно сопровождается серьезными побочными явлениями. Исследования, которые проводятся в настоящее время в гастроэнтерологических центрах, призваны определить группу пациентов для проведения соответствующих подготовительных мероприятий перед трансплантацией печени. Наряду с определением показаний для терапии ИФН необходимо учитывать и значительное снижение защитных возможностей у таких больных.

Несмотря на это ограничение, целесообразно рекомендовать всем больным (особенно молодого возраста) декомпенсированным циррозом печени, развившимся в результате HBsAg-положительного ХАГ, консультацию в центре трансплантации печени. Важно провести консультацию по возможности до развития осложнений цирроза печени, таких, как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозных вен пищевода, гепатоцеллюлярная карцинома.

12.3.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Хронический гепатит В остается достаточно серьезным заболеванием, способным привести к опасным последствиям (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома).

Хронический гепатит В может быть распознан случайно или сначала диагностирован как «остро» протекающий гепатит В. Клинические симптомы нехарактерны. Первое место по частоте среди них занимает утомляемость. Диагностическая ценность клинических проявлений невелика. Активность трансаминаз всегда оказывается повышенной. Их уровень подвержен широким колебаниям. Показатели активности ГПТ, равные как 50 Е/л, так и 1000 Е/л, вполне могут соотноситься с диагнозом хронического гепатита В. При подозрении на хронический гепатит В вирусологическая диагностика, проводимая в клинической практике, включает в себя определение HBsAg (перед началом лечения), дополняемое исследованием ВГВ-ДНК в сыворотке. HBsAg-положительная и ВГВ-ДНК-положительная кровь должна считаться высокоинфицированной.

Даже в эпоху непосредственных методов диагностики, позволяющих получить изображение органов, у HBsAg-положительного больного с повышенным уровнем трансаминаз все же следует проводить биопсию печени.

Обнаружение у больного компенсированного, гистологически подтвержденного гепатита В в стадии активной репликации вируса (положительные результаты определения HBsAg и ВГВ-ДНК) с переходом или без перехода в цирроз печени и повышенным уровнем трансаминаз должно рассматриваться как показание для терапии ИФН. Определенные проблемы

при такой терапии возникают, с одной стороны, у больных с мягким течением хронического гепатита В (с гистологической картиной хронического персистирующего гепатита и уровнем ГПТ при многократных определениях ниже 70 Е/л), а с другой — у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, сочетанными инфекциями (ВИЧ, ВГС), а также у больных с угнетенным иммунитетом и лиц, перенесших трансплантацию органов. Если такие больные и подлежат терапии ИФН, то лишь под контролем очень опытного клинициста и по возможности в тесной кооперации с центром трансплантации.

Лечение хронического гепатита В проводится с применением ИФН- α (торговые названия препарата «роферон А», «интрон А»). Продолжительность лечения составляет обычно 4–6 мес. В табл. 53 представлены рекомендации немецкой группы экспертов (Н.Е. Blum, К.Р. Maier, G. Strohmeyer и другие участники согласительной конференции по гепатиту) по состоянию на апрель 1994 г., касающиеся практического проведения терапии ИФН при хроническом гепатите В. Если больной отвечает на лечение ИФН элиминацией ВГВ-ДНК (HBeAg), то отдаленный прогноз можно считать благоприятным. Частота рецидивов у таких больных небольшая, а шансы длительной элиминации HBeAg расцениваются как высокие.

Если пациент отвечает на лечение, то сначала повышается уровень трансаминаз и, что очень типично, быстро снижается концентрация ВГВ-ДНК (в большинстве случаев уже в течение 1-й недели терапии). При дальнейшем лечении параллельно со снижением уровня трансаминаз и сероконверсией HBeAg в анти-HBe улучшается и гистологическая картина печени.

Таблица 53

**Лечение ИФН хронического гепатита В.
Рекомендации согласительной конференции 1994 г.**

Критерии отбора

Отсутствие противопоказаний

Повышение АЛТ > 6 мес

Маркеры ВГВ: HBeAg-положительные или положительная ВГВ-ДНК у HBeAg-отрицательных пациентов

Гистологическое исследование печени. рекомендуется

Проведение леченияЛекарственный препарат ИФН- α

Доза 4,5–6 млн ЕД ИФН 3 раза в неделю подкожно

Продолжительность. 6 мес

Контроль за ходом лечения

Клиническое исследование 1 раз в 2 нед

Клинический анализ крови, АЛТ 1 раз в 2 нед

Определение HBeAg/ВГВ-ДНК 1 раз в 3 мес

Показатели эффективности лечения

Нормализация АЛТ

Сероконверсия HBeAg в анти-HBe или

смена положительных результатов определения ВГВ-ДНК отрицательными

Лечение следует проводить в гастроэнтерологическом центре. Там же должен осуществляться и его контроль. Несмотря на опасность рецидива инфекции ВГВ, больных циррозом печени, вызванным ВГВ, в возрасте моложе 60 лет нужно (по возможности до развития первых осложнений) проконсультировать в центре трансплантации печени.

12.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

12.4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гепатит С представляет собой хроническое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом (ВГС), развивающееся не ранее чем через 6 мес после перенесенной (обычно в скрытой форме) острой инфекции и протекающее, как правило, со скудной клинической картиной и преходящим повышением уровня трансаминаз.

12.4.2. КЛИНИКА

Жалобы больных хроническим гепатитом С в типичных случаях немногочисленны. Если жалобы есть (что бывает достаточно редко), то обычно они оказываются неспецифичными, часто преходящими и слабо выраженными (табл. 54). Ведущим симптомом является общая утомляемость. Иногда также отмечаются боли в области правого подреберья, тошнота, рвота и кожный зуд.

Таблица 54

Клинические симптомы и данные обследования при хронической инфекции ВГС (посттрансфузионном гепатите)¹
(по Tong et al. N.Engl.J.Med. — 1995. — Vol. 332 — P. 1463)

Симптомы и данные обследования	Число больных (n=131) (%)	Хронический гепатит (n=27) (%)	Хронический активный гепатит (n=30) (%)	Цирроз печени (n=67) (%)	ГЦК* (n=7) (%)
Симптомы					
Утомляемость	67	52	57	75	100
Боли в животе	19	15	10	24	43
Отсутствие аппетита	14	11	13	13	43
Похудание	6	4	—	60	43
Желтуха	1	—	—	3	—
Данные обследования					
Гепатомегалия	68	56	60	75	86
Спленомегалия	21	4	—	37	29

¹ Данные приведены в процентах

* Все больные с ГЦК имели клинические или гистологические признаки предшествующего цирроза печени

При клиническом обследовании обнаруживаются гепато- и спленомегалия. Очень редко выявляется желтуха.

Уровень трансаминаз значительно колеблется. Их активность обычно превышает нормальные показатели в 1,5–10 раз. У 1/3 больных могут отмечаться преходящие (иногда очень продолжительные) периоды нормальных значений этих ферментов.

12.4.3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При подозрении на хроническую инфекцию ВГС наиболее распространенным методом исследования служит определение антител к ВГС. Лишь тогда, когда на основании оценки общей ситуации (возраст, время инфицирования, продолжительность инфекции, дополнительные заболевания, включая инфекционные) выявляются показания к лечению (см. ниже), требуются дополнительные исследования (см. ниже).

Важность дифференциальной диагностики у больных хроническим гепатитом С связана не в последнюю очередь с различными возможностями терапии.

Это заболевание необходимо прежде всего дифференцировать: с аутоиммунным гепатитом (АИГ); с алкогольным гепатитом; с первичным склерозирующим холангитом; с метаболическими заболеваниями печени.

Исключение АИГ имеет очень большое значение, поскольку ошибочное применение интерферона при АИГ может привести к его тяжелому течению и даже смертельному исходу. У взрослых пациентов АИГ протекает, как правило (более чем в 90% случаев), с отчетливыми клиническими симптомами. Подобное течение заболевания у взрослых больных хроническим гепатитом С является скорее редким. При проведении лабораторных исследований (электрофорез сыворотки) в типичных случаях АИГ первым характерным признаком оказывается повышение уровня гаммаглобулинов. Определенную помощь в диагностике дает также обнаружение аутоантител (ANA, SMA, LKM, SLA), которые, однако, не вполне специфичны. Так, антинуклеарные антитела (ANA) (правда, обычно в низком титре) определяются у 15% больных хроническим гепатитом С.

Наряду с иммунологическими параметрами важное дифференциально-диагностическое значение имеет гистологическое исследование печени. Патоморфолог способен в таких случаях дать клиницисту ценную дополнительную информацию.

Токсический алкогольный гепатит можно заподозрить у ряда больных уже на основании анамнестических данных. Это предположение подтверждается при увеличении среднего объема эритроцитов, положительных результатах CDT-теста, определении у некоторых пациентов повышенной концентрации IgA, а также с помощью гистологического исследования биоптатов печени (выявление телец Маллори).

Гистологически иногда трудно отличить хронический гепатит С от **первичного склерозирующего холангита**. Обнаружение при обследовании признаков холестаза, одновременно существующего хронического воспалительного заболевания кишечника (более чем у 2/3 пациентов), а также антител р-ANCA должно служить основанием для проведения ЭРХПГ с целью уточнения диагноза.

В круг дифференциально-диагностического поиска при хроническом вирусном гепатите С необходимо включать и **метаболические заболевания печени**, в первую очередь **наследственный гемохроматоз (НГ)**. Известно, что у больных с НГ часто встречается ВГС. Это относится и к другим заболеваниям вирусной природы (например, к вирусу гриппа).

Умеренное повышение активности трансаминаз (до уровня, наблюдаемого при хроническом гепатите С) характерно для многих больных НГ. Для исключения НГ прежде всего проводят лабораторные исследования. Увеличение насыщения трансферрина свыше 62% позволяет заподозрить НГ.

Диагноз подтверждается с помощью определения содержания железа в ткани печени. Недавно стало возможным выявление в крови больных мутированного гена НГ. При обнаружении НГ обязательно обследуют родственников пациента.

Болезнь Вильсона, в отличие от НГ, является исключительно редким заболеванием. Здесь необходимо придерживаться старого правила, согласно которому у каждого больного с «этиологически неясной гепатопатией» целенаправленно исключают болезнь Вильсона. Дифференциальной диагностике в подобных ситуациях помогают простые исследования (определение концентрации церулоплазмينا в сыворотке, осмотр с применением щелевой лампы для исключения отложения меди в роговице, количественное определение суточной экскреции меди с мочой).

12.4.3.1. ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качественное определение ВГС-РНК

Непосредственное обнаружение ВГС-специфичной РНК в сыворотке удается только при применении очень чувствительных методов, поскольку количество вирусов бывает, как правило, незначительным. Для выявления ВГС-РНК применяется ПЦР. Правда, этот метод недостаточно надежен (см. табл. 24). Исследования, проведенные в рамках Европейской гепатологической группы (EuroHep) по качественной оценке этого теста, показали полное отсутствие ошибок при анализе проб сывороток лишь в 16% всех лабораторий, принимавших участие в данной работе. Ошибки при взятии и хранении крови и проведении анализа значительно снижают надежность получаемых результатов. Вместе с тем только ПЦР позволяет обнаружить активную репликацию вируса. ПЦР остается решающим критерием при определении показаний к противовирусной терапии.

Количественное определение ВГС-РНК

Количество вирусов, циркулирующих в крови, зависит от активности репликации вирусов и их клиренса. Для определения степени виремии применяется количественная ПЦР. Недавно было показано, что количество вирусов у нелеченых пациентов с хронической инфекцией ВГС относительно стабильно. Нельзя исключить, что количественное определение ВГС может в будущем стать дополнительным критерием показаний к терапии, особенно в сложных ситуациях (при длительном течении заболевания,

далеко зашедших гистологических изменениях, пожилом возрасте и т.д.). На практике, однако, вопрос о применении дорогостоящего количественного метода определения ВГС-РНК в настоящее время не стоит, поскольку

это не решающее показание к интерферонотерапии.

В будущем количественное определение ВГС-РНК сможет играть роль, если на смену противовирусной монотерапии придет комбинированное лечение, включающее специфическое действие на репликацию вируса.

В настоящее время известно (рис. 39), что больные с незначительной вирусемией (менее 1 млн эквивалентов генома/мл сыворотки) лучше отвечают на монотерапию ИФН, чем пациенты с большим содержанием вируса. Однако превышение указанного количественного порога содержания вируса не может на практике рассматриваться как отсутствие показаний к интерферонотерапии.

Важно также указать на то, что эффективность терапии контролируется по активности ГПТ и (в тех случаях, когда это необходимо) качественному определению ВГС-РНК с помощью ПЦР.

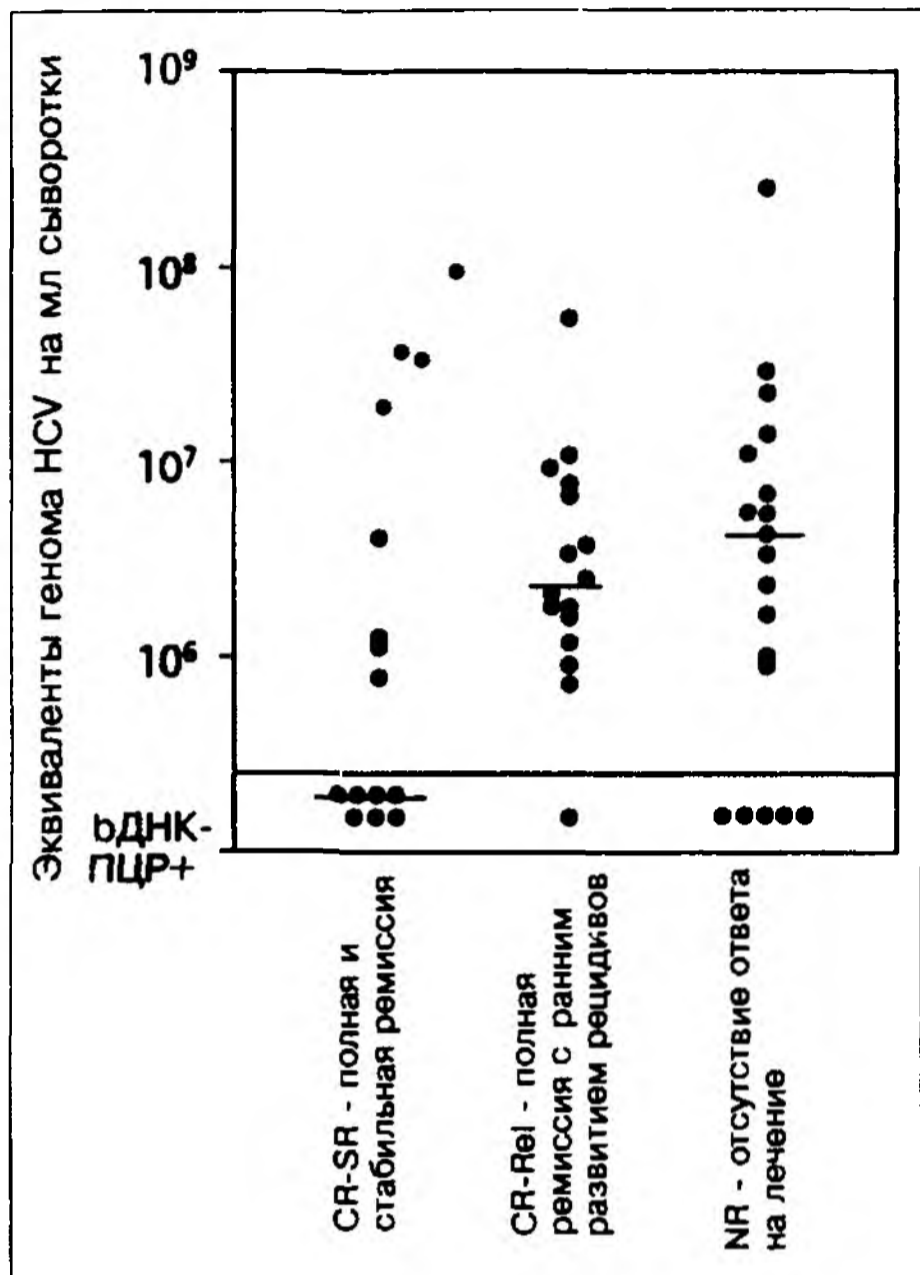


Рис. 39. Ответ на терапию ИФН-α в зависимости от степени вирусемии (по Y.N.Leu et al. Lancet — 1995. — Vol. 348. — P. 425)

Генотипы ВГС

Семейство ВГС является гетерогенным. В Германии у более 80% больных хроническим гепатитом С выявляется генотип вируса 1b. На рис. 40 показано, что у нелеченых больных с течением времени увеличивается частота генотипа 1b (раньше обозначавшегося как генотип 2). Генотип 2a встречается у 3% больных, генотип 2b — также у 3%. Примерно у 11% всех больных, инфицированных ВГС, обнаруживается генотип 3a. Менее чем у 1% пациентов выявляется генотип 3a. Генотип 4 встречается в Германии исключительно редко. Однако в некоторых регионах земного шара он наиболее распространен (см. рис. 20).

В опубликованных работах отмечаются различия в течении хронического гепатита С, связанные с определенным генотипом ВГС. Вместе с тем во множестве публикаций отвергается существование такой связи.

Известны также рекомендации по лечению больных хроническим гепатитом С, основанные на выявлении того или иного генотипа. В частности, при обнаружении «неблагоприятного» генотипа (обычно типа 1b) предлагается применение более высоких доз ИФН, чем при инфекции, вызванной

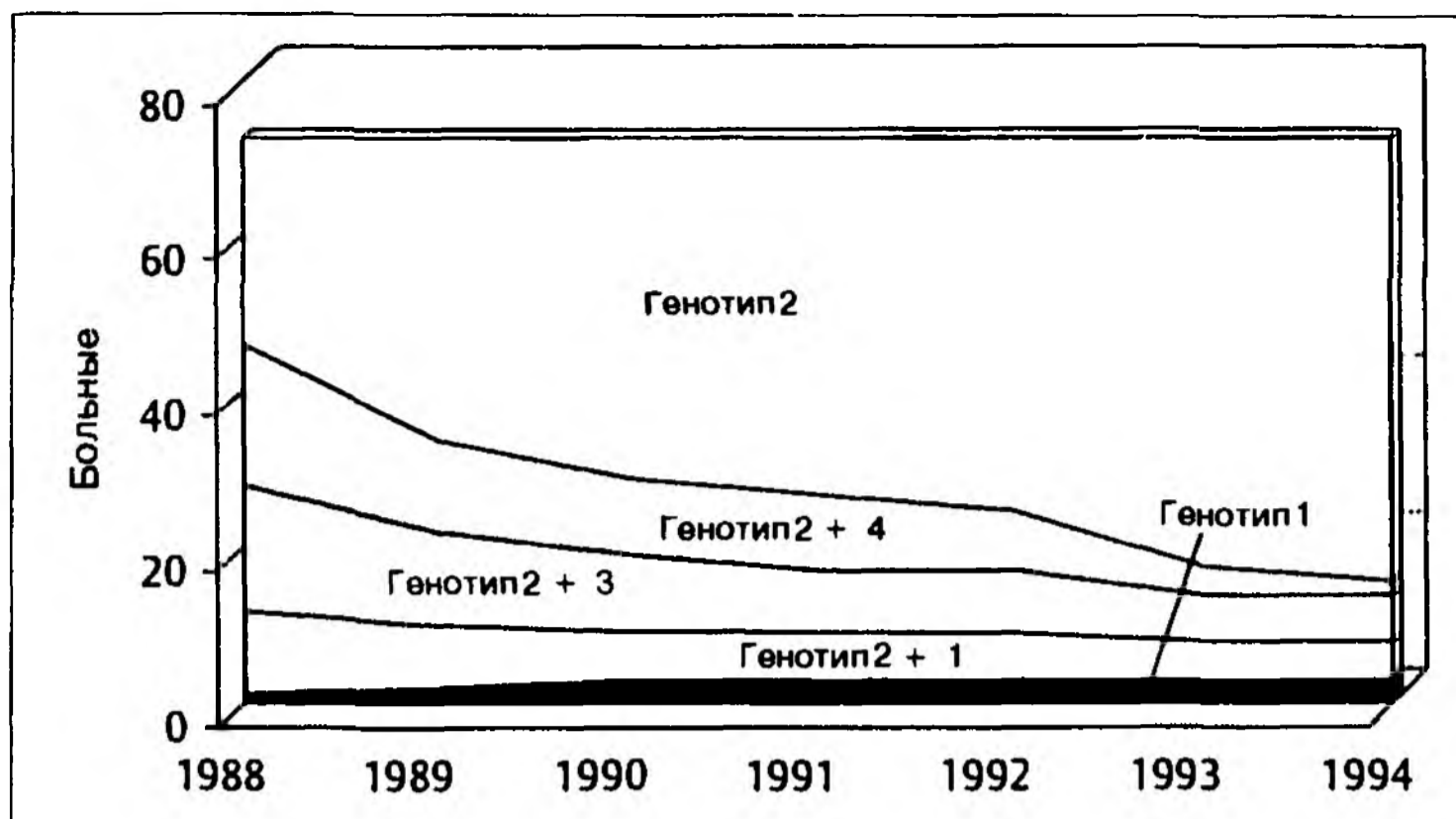


Рис. 40. Динамика распределения частоты различных генотипов у нелеченых больных с хронической инфекцией ВГС. *Примечание:* генотип 2 соответствует генотипу 1b (по E.Villa et al., J.Mo.Med. — 1995. — Vol. 73. — P. 249)

другими генотипами ВГС. Однако эти рекомендации в настоящее время существенного значения не имеют, поскольку прогрессирование заболевания у каждого больного может зависеть от многочисленных факторов, связанных особенностями как вируса, так и пациента.

Кроме того, установление определенного генотипа (в Германии это, как правило, генотип 1b) вызывает у недостаточно информированных лиц безосновательные страхи и опасения по поводу «малых шансов успешного лечения из-за плохого генотипа».

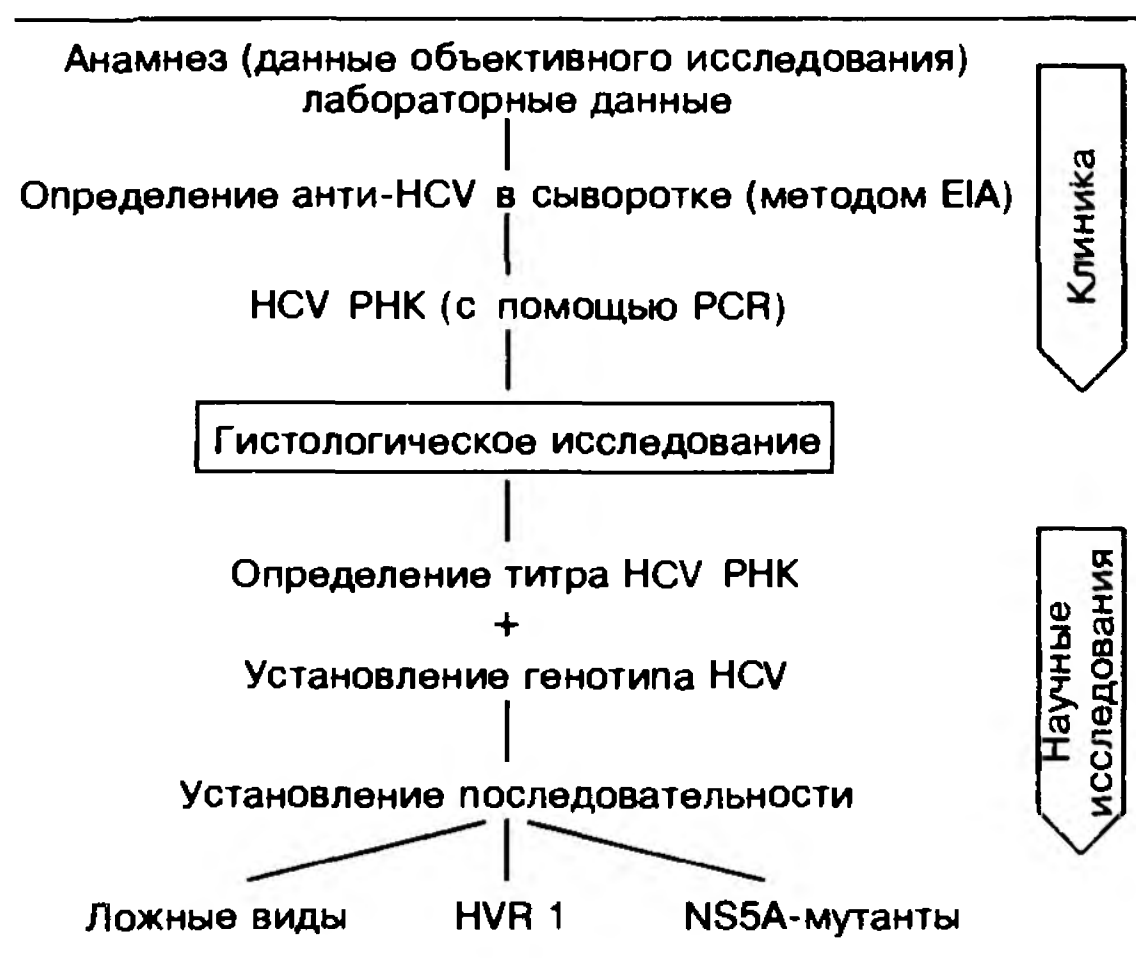
В настоящее время при обследовании больных с хроническим гепатитом С мы не рекомендуем проводить количественное определение ВГС-РНК или генотипирование вне связи с контролируемой оценкой клинических данных.

В табл. 55 приводится принятая сейчас в клинической практике наиболее целесообразная последовательность этапов диагностического поиска.

12.4.3.2. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для простой констатации хронической инфекции ВГС биопсия печени не нужна. Это не относится к тем случаям, когда больному с хронической инфекцией ВГС планируется противовирусное лечение. Цель такой терапии заключается в первую очередь в предотвращении формирования цирроза печени. Вопрос о том, существует ли цирроз печени к моменту планируемого лечения, можно решить только с помощью гистологического исследования. Как следует из данных, представленных в табл. 56, очевидно преимущество лапароскопической биопсии печени перед биопсией печени под контролем УЗИ при решении указанного вопроса. Табл. 57 показывает, насколько мало надежно УЗИ в диагностике хронического гепатита или цирроза печени. При этом нужно отметить достаточно высокую частоту ложноположительных результатов, достигающую, например, при хроническом гепатите 28% (табл. 58).

Ступенчатая последовательность диагностических этапов при подозрении на хронический гепатит



Примечание. Определение ВГС-РНК с помощью ПЦР и биопсия печени целесообразны в клинической практике только в тех случаях, когда имеются установленные показания для лечения. Если таковые отсутствуют, то достаточным следует считать анализ анамнестических данных, оценку уровня трансаминаз и определение антител к ВГС (анти-ВГС)

Таблица 56

Чувствительность лапароскопии, прямой пункционной биопсии печени (ППБП) и лапароскопии в сочетании с биопсией при исключении диагноза цирроза печени (по R.Orlando et al. — J.Clin.Gastroenterol. — 1990)

Диагноз, основанный на данных	Чувствительность
ППБП (n = 324)	79%
Лапароскопии (n = 322)	78%
Лапароскопии в сочетании с биопсией	98%
Совпадение результатов лапароскопии и биопсии	57%

С недавнего времени мы стали проводить лапароскопическое исследование в форме «мини-лапароскопии». Сильная оптика (1,9 мм) вводится через тот же троакар, через который прежде вводилась игла Вереса (Veres) для инсуффляции закиси азота.

В немецком исследовании по применению этого чрезвычайно щадящего метода у 200 пациентов диагноз цирроза печени макроскопически был установлен у 74 из них. Однако при гистологическом исследовании, которое проводилось морфологом без знания данных лапароскопии, точный диагноз был подтвержден только у 35 из 74 больных. Возможный (но не окончательный) диагноз цирроза печени был заподозрен у 20 из 74 пациентов. У 12 из 74 больных гистологические признаки цирроза печени отсутствовали. Противоречивые результаты отмечались в первую очередь у

Таблица 57

Возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний печени (по M. Cardì et al., Dig. Dis. Sci 42 [1997] 546)

	Цирроз печени		Хронический гепатит		Стеатоз	
Ложноположительный	9/84	11%	42/149	28%	7/184	4%
Ложноотрицательный	35/114	31%	16/49	33%	11/14	79%
Положительная предсказывающая ценность	79/88	90%	33/75	44%	3/10	30%
Отрицательная предсказывающая ценность	75/110	68%	107/123	87%	177/188	94%
Чувствительность	79/114	69%	33/49	67%	3/14	21%
Специфичность	75/84	89%	107/149	72%	177/184	96%

Таблица 58

Точность оценок диагностических методов

Чувствительность	% пациентов, имеющих данное заболевание, у которых получены положительные результаты
Специфичность	% пациентов, не имеющих данного заболевания, у которых получены отрицательные результаты
Положительная предсказывающая ценность	Вероятность заболевания (в %) при положительных результатах
Отрицательная предсказывающая ценность	Вероятность отсутствия заболевания (в %) при отрицательных результатах

больных макронодулярным циррозом, который, как известно (при так называемых диспластических узлах), считается предраковым заболеванием. Гистологическое подтверждение макроскопической картины крупноузлового цирроза оказалось возможным лишь в 14% случаев. Таким образом, данные, полученные с помощью «мини-лапароскопии», свидетельствуют о высокой чувствительности метода в диагностике цирроза печени. Лапароскопия, несомненно, достигая пика возможностей в форме «мини-лапароскопии», превосходит метод чрескожной биопсии печени, особенно при неопределенной трактовке характера диспластических узлов в рамках макронодулярного цирроза.

Старое правило, согласно которому патоморфолог должен быть максимально полно информирован об имеющихся у больного исходно изменениях печени, действует и в случаях хронической инфекции ВГС (табл. 59).

Хронический гепатит или уже развился цирроз печени?

Таким образом, как и прежде, гистологическое исследование печени является «золотым стандартом» в оценке тяжести заболевания печени и служит единственной возможностью точного подтверждения хотя и компенсированного, но уже сформировавшегося цирроза печени. С помощью

Ложноотрицательные результаты прямой пункционной биопсии печени и лапароскопии. Повышение точности оценки при знании патоморфологом клинической картины и макроскопических (лапароскопических) данных (по R.Orlando et al. — J. Clin. Gastroenterol. — 1990)

Метод	Ложноотрицательные результаты
Только биопсия	21,6%
по данным литературы	7–51%
Только лапароскопия	21,2%
по данным литературы	4–18%
Патоморфолог знает клинические данные и результаты лапароскопии	
да	13,8
нет	21,2

биопсии печени можно не только оценить активность воспаления, но и определить выраженность фиброза. Известно, что гистологические степени активности воспаления и стадии фиброза хорошо коррелируют с риском прогрессирования цирроза печени. Кроме того, установлено, что стадия фиброзирования или уже сформировавшийся цирроз печени представляет собой один из наиболее значимых независимых факторов, способных предсказать ответ на терапию ИФН. Вместе с тем существует очень слабая корреляция между активностью ГПТ и гистологическим индексом активности. Это еще раз подтверждает значение гистологической верификации диагноза.

В практическом плане мы поступаем следующим образом. При диагностике хронической инфекции ВГС применяем «мини-лапароскопию», которая необременительна для пациента и позволяет провести хороший осмотр брюшной полости, сделать биопсию ткани под контролем зрения и при необходимости определить присутствие тяжелых металлов во втором биопате.

Какие гистологические признаки необходимо учитывать при определении степени хронического гепатита? Какие параметры следует принимать во внимание при гистологической характеристике стадий?

В первом случае нужно оценивать активность портального, перипортального и интраацинарного воспаления, а также различные формы повреждения печеночных клеток и наличие некроза.

Во втором случае необходимо учитывать степень фиброза, выраженность нарушений архитектоники печеночной долики, а также наличие или отсутствие полного или неполного цирроза печени.

Таким образом, выделяют 4 степени активности воспаления: минимальную, незначительную, умеренную и выраженную.

Аналогично (минимальная, незначительная, умеренная и выраженная) обозначаются **стадии фиброза**. Стадия выраженного фиброза соответствует картине цирроза печени.

При гистологической оценке течения заболевания важно указать на морфологические признаки его прогрессирования. Японские авторы показали, что лобулярные воспалительно-некротические изменения (интралобулярный групповой некроз, мостовидные некрозы, активные септы) должны рассматриваться в первую очередь, как признаки быстрого перехода в цирроз печени. *У всех больных, у которых на начальном этапе были обнаружены упомянутые гистологические изменения, в дальнейшем в течение 10 лет сформировалась картина полного цирроза печени!*

Читателя, для которого эти данные представляют интерес, мы отсылаем к важной обобщающей публикации группы экспертов (Ishak K. et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. — J. Hepatol. — 1995.—Vol. 22.—P. 696—699). Действовавшая с 1968 г. гистологическая классификация, предполагавшая выделение хронического персистирующего, хронического активного, а также хронического лобулярного гепатита, была заменена оценкой стадии и степени аналогично оценке, применяемой при классификации злокачественных заболеваний.

Гистологическая картина при сочетании хронического гепатита С и алкогольного гепатита

Частота злоупотребления алкоголем в странах Центральной Европы нередкое сочетание обоих заболеваний (токсического и вирусного гепатита) у одного и того же больного.

При дифференциальной диагностике токсического алкогольного поражения паренхимы печени и хронического гепатита С значительные трудности могут возникнуть даже у опытного морфолога, поскольку оба заболевания могут сопровождаться явлениями выраженной жировой дистрофии.

Однако при алкогольном гепатите жировая дистрофия всегда сопровождается воспалительной гранулоцитарной инфильтрацией, склерозированием центральной вены и перипортальным фиброзом. Кроме того, в ткани печени выявляется алкогольный гиалин.

При хроническом гепатите С образование коллагена происходит главным образом в портальных полях и септах. Гигантские митохондрии и алкогольный гиалин отсутствуют, а воспалительный инфильтрат состоит почти исключительно из лимфоцитов.

Гистологическая картина при аутоиммунном гепатите и хроническом гепатите С

Как уже отмечалось, дифференциальная диагностика хронического гепатита С и аутоиммунного гепатита имеет большое значение, что не в последнюю очередь связано с принципиальными различиями в тактике лечения. Патоморфолог может выявить важные отличительные признаки.

Выраженные мостовидные некрозы, яркая картина интралобулярного (преимущественно литического) некроза и перипортальный коллапс паренхимы относятся к числу гистологических признаков аутоиммунного гепатита. Напротив, при хроническом гепатите С обнаруживаются преимущественно жировая дистрофия, портальные лимфоидные фолликулы и фокальные интралобулярные некрозы.

12.4.4. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ — ОСЛОЖНЕНИЯ — ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

12 4 4 1 ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Естественное течение хронического гепатита С у отдельных больных может быть различным. Возможность самопроизвольной элиминации ВГС при естественном течении заболевания остается спорной. По данным японских авторов, частота спонтанной элиминации ВГС составляет только 0,4% в год.

В настоящее время можно считать установленным, что хронический гепатит С способен проходить все гистологические стадии с исходом в ГЦК. При выраженном колебании уровня трансамина с длительными (на протяжении месяцев) периодами их нормальной активности естественное течение заболевания до сих пор не получило полной оценки. Если в одних ретроспективных наблюдениях не выявлено повышенной смертности больных посттрансфузионным гепатитом С на протяжении 18 лет с момента начала заболевания по сравнению с контрольной группой людей, не страдавших гепатитом, то другие работы показали, что более чем через 10 лет с момента начала заболевания хронический гепатит С принимает клинически манифестное течение, способное привести к циррозу печени и в конечном итоге к ГЦК. Правда, подобные исходы наблюдаются у небольшого числа больных (10–20% всех пациентов) и после длительного латентного периода (20–30 лет).

До сих пор неясно, какая группа пациентов в конце концов оказывается в этой опасной ситуации. Таким образом, перед врачом встает трудная задача оценки прогностических факторов, которые могли бы помочь ему своевременно распознать тяжелое течение и быстро назначить соответствующее лечение. Однако многие больные неопасным, субъективно не ощущаемым «трансаминитом» нуждаются лишь в динамическом наблюдении.

Получены данные, согласно которым в указанных случаях следует принимать во внимание путь инфицирования, возраст больных к моменту инфицирования (см. табл. 26), длительность заболевания, возможно, степень виремии и, по крайней мере по результатам отдельных исследований, генотип вируса (табл. 60). Кроме того, необходимо учитывать такие кофакторы, как, например, алкоголь, никотин и дополнительные вирусные инфекции (табл. 61). Касаясь сочетанных вирусных инфекций, следует прежде всего указать на то, что одновременная инфекция ВГВ способна ухудшить гистологическую картину печени (рис. 41), тогда как вирус гепатита G (ВГГ) (если он вообще играет какую-то роль как «вирус гепатита») не влияет на гистологическую картину и течение вирусного гепатита С (табл. 62).

Как уже говорилось выше, выявленные при первоначальном исследовании гистологические изменения имеют большое значение при оценке дальнейшего течения заболевания. Это подтверждается данными, представленными на рис. 42–44.

У больных хроническим гепатитом С, имеющих гистологически незначительную активность заболевания (раньше обозначавшуюся как хронический персистирующий гепатит), гистологическая картина на протяжении последующих 11 ± 9 лет остается неизменной в 50% случаев (см. рис. 42). У 44% пациентов с умеренно активным хроническим гепатитом при первой

Таблица 60

**Динамика гистологической картины у больных с гепатитом С
при различных генотипах вируса**

Динамика гистологической картины	Генотип 1 (n=100)	Генотип 2 (n=36)	p
Ухудшение (степень активности)	68%	42%	< 0,01
Ухудшение (стадия фиброза)	63%	39%	< 0,05
Частота развития ГЦК	29%	6%	< 0,001

Примечание При оценке влияния того или иного генотипа на динамику гистологической картины необходимо иметь в виду, что больные с генотипом 1, как правило, более старшего возраста, чем пациенты, инфицированные генотипами вируса, отличными от генотипа 1b (по M Kobayashi et al — Hepatology — 1996 — Vol 23 — P 695–699)

Таблица 61

**Естественное течение инфекции ВГС. Прогрессирование фиброза печени. Влияние таких факторов, как пол, употребление алкоголя, возраст к моменту инфицирования
(по Th. Poynard et al. — Lancet — 1997 — P. 349–825)**

	Риск	
	Низкий ¹	Высокий ²
Возраст к моменту инфицирования	моложе 40 лет	старше 40 лет
Количество алкоголя в день	0–49 г	> 50 г
Пол	женский	мужской
50% частота развития цирроза печени через ¹ 42 года ² 13 лет	Не имеют значения Генотипы Степень виремии	

Таблица 62

**Клинические и гистологические особенности у ВГГ-РНК-положительных
и ВГГ-РНК-отрицательных больных хроническим вирусным гепатитом С
(по E. Tanaka et al. — Ann. intern Med. — 1996. — Vol. 125 — P. 740)**

	ВГГ-РНК-положительные больные	ВГГ-РНК-отрицательные больные
Переливания крови (%)	33,3%	33,9%
ГПТ (ЕД/л)	131±68	121±80
Степень активности (%)		
Минимальная	14	7
Незначительная	33	46
Умеренная	52	42
Выраженная	0	5
Стадия (%)		
Минимальная	24	15
Незначительная	38	39
Умеренная	24	36
Цирроз	14	10

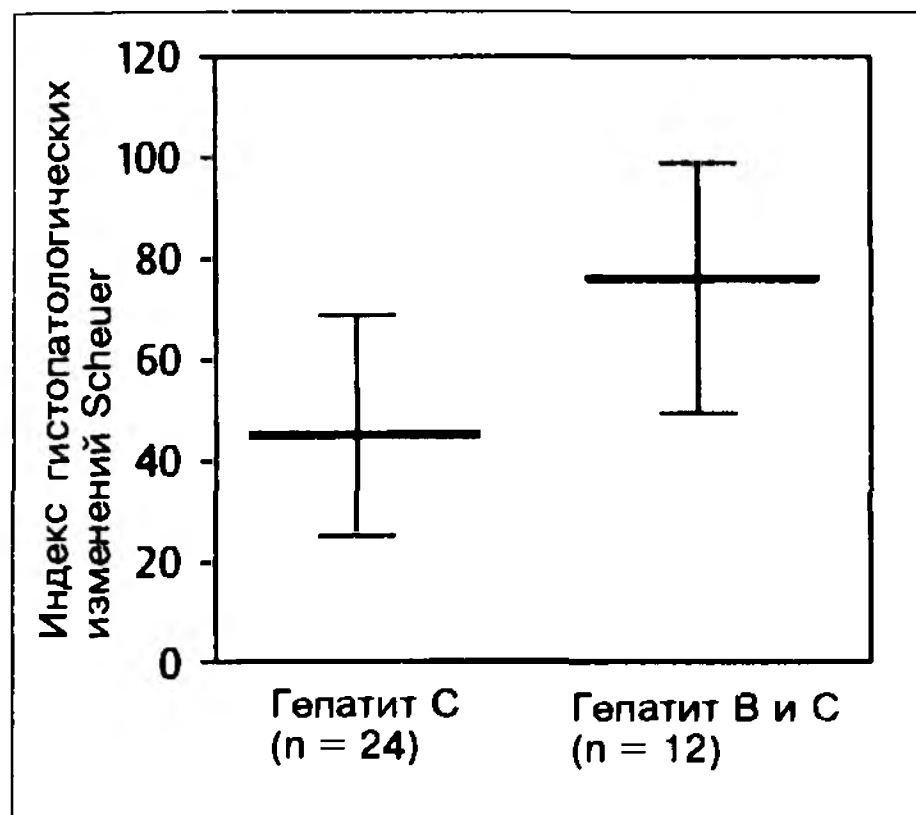


Рис. 41. Влияние сочетанной инфекции ВГВ и ВГС на гистологическую картину печени. Сравнение выраженности гистопатологических изменений. Обратите внимание на большую измененность гистологических параметров у больных с сочетанной инфекцией (по M.D.Weltman et al. — J.Niv.Hep. — 1995. — Vol. 2 — P. 39)

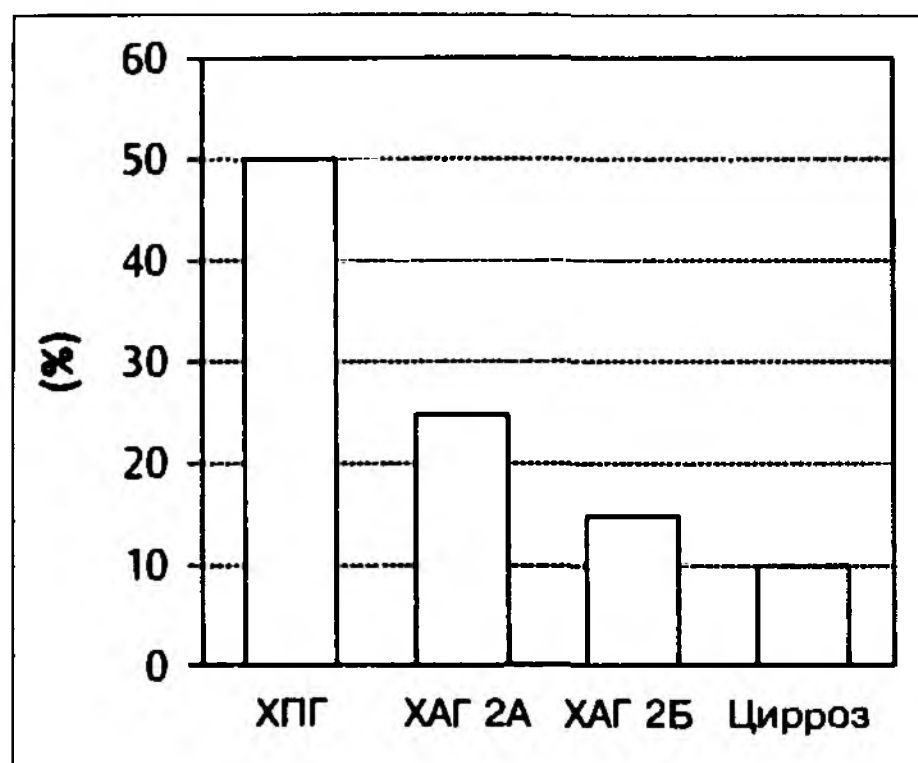


Рис. 42. Последующая динамика гистологической картины при незначительной активности хронического гепатита С (ХПГ) по данным 1-й биопсии. Временной интервал между 1-й и 2-й биопсиями 11 ± 9 лет. Гистологическое улучшение отсутствует (по M.Takahashi et al. — Am.J.Gastroenterol. — 1993 — Vol. 88 — P. 1612)

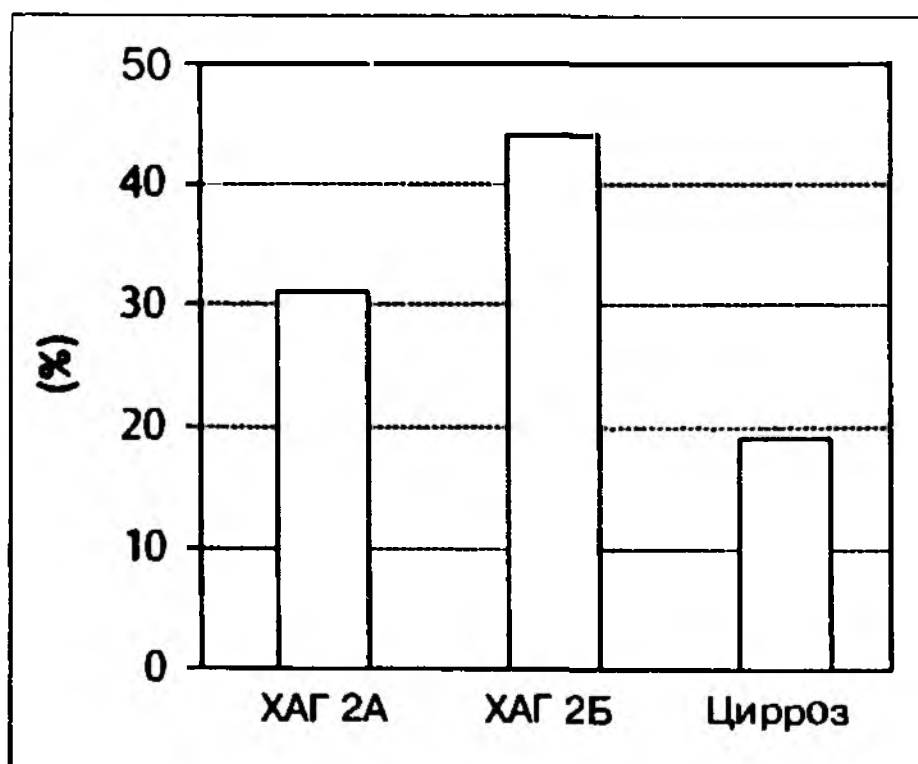
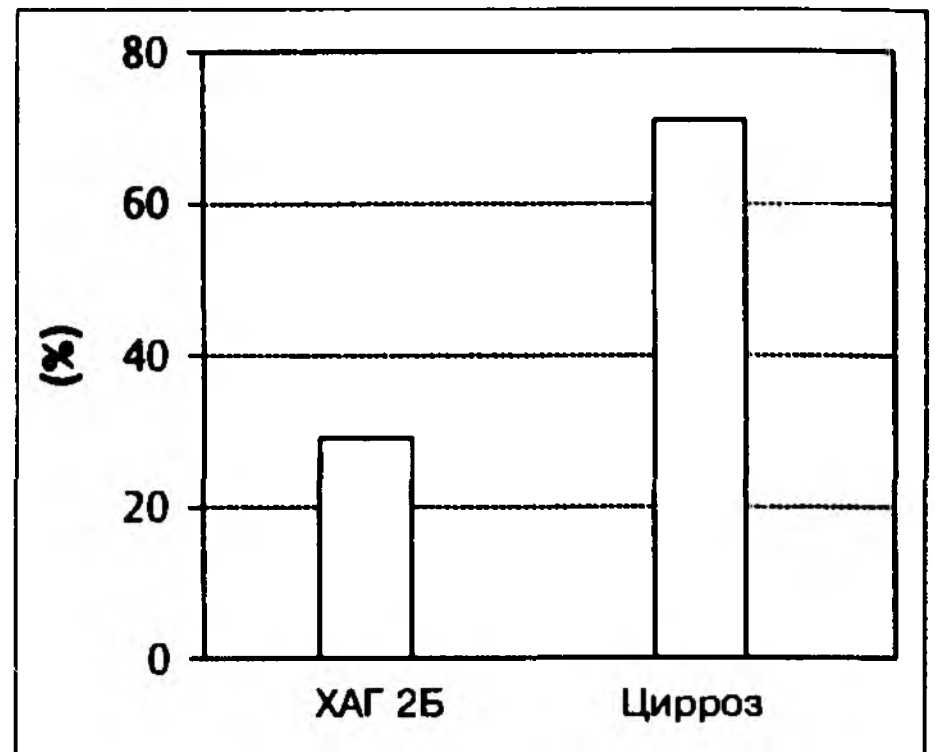


Рис. 43. Последующая динамика гистологической картины при хроническом гепатите С умеренной активности по данным 1-й биопсии. Временной интервал между 1-й и 2-й биопсиями 9 ± 6 лет. Гистологическое улучшение в 6% случаев (по M.Takahashi et al. — Am. J. Gastroenterol. — 1993 Vol. 88. — P. 1612)

биопсии в последующем (в среднем через 9 ± 6 лет) была обнаружена выраженная активность хронического гепатита, а у 19% сформировался цирроз печени (см. рис. 43). Если результаты первой биопсии свидетельствовали о выраженной активности гепатита С, то по истечении определенного времени (в среднем 7 ± 4 года) у 71% пациентов развивалась полная картина

Рис. 44. Последующая динамика гистологической картины при хроническом гепатите С выраженной активности по данным 1-й биопсии. Временной интервал между 1-й и 2-й биопсией 7 ± 4 года. Гистологическое улучшение отсутствует (по M. Takahashi et al. Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88 — P. 1612)



цирроза печени (см. рис. 44). Таким образом, результаты первого гистологического исследования хорошо отражают прогноз последующего течения заболевания.

Проведены ли какие-нибудь проспективные исследования особенностей индивидуального естественного течения инфекции ВГС?

Можно назвать в общей сложности 5 опубликованных европейских и американских исследований, в которых на протяжении 8–14 лет прослеживалось течение посттрансфузионного гепатита ни-А ни-В после его острого начала. За этот период гистологически подтвержденный цирроз печени был выявлен у 8–24%, ГЦК — у 0,7–1,3% больных.

Частота смертельных исходов, обусловленных поражением печени, колебалась в пределах от 1,6 до 6%.

Несмотря на ограниченную продолжительность динамического наблюдения, можно сделать вывод о том, что у больных острым посттрансфузионным гепатитом С (до того полностью здоровых) на протяжении последующих 8–14 лет отмечается сравнительно невысокая летальность.

Как протекает заболевание, если к моменту его выявления уже отмечается картина хронического поражения печени?

Нам известны 4 исследования, в которых прослеживалось течение хронической инфекции ВГС на протяжении 4–10 лет. На рис. 45 показано, что из 131 больного (биопсия печени проводилась у 101 пациента) через 22 года после инфицирования в результате переливания крови при гистологическом исследовании выявлялся хронический гепатит различной активности. У 51% пациентов определялась уже картина цирроза, а в 5,1% случаев была диагностирована ГЦК. При последующем наблюдении (в среднем в течение 3,9 года) умерло 20 больных (из них 11 пациентов от ГЦК, 8 — от осложнений цирроза печени, 1 пациент — от пневмонии).

Таким образом, можно прийти к заключению, что у больных (по крайней мере, перенесших острый посттрансфузионный гепатит) имеется угроза развития хронического гепатита (в среднем через 13 лет), хронического активного гепатита (через 18 лет), цирроза печени (через 21 год) и ГЦК

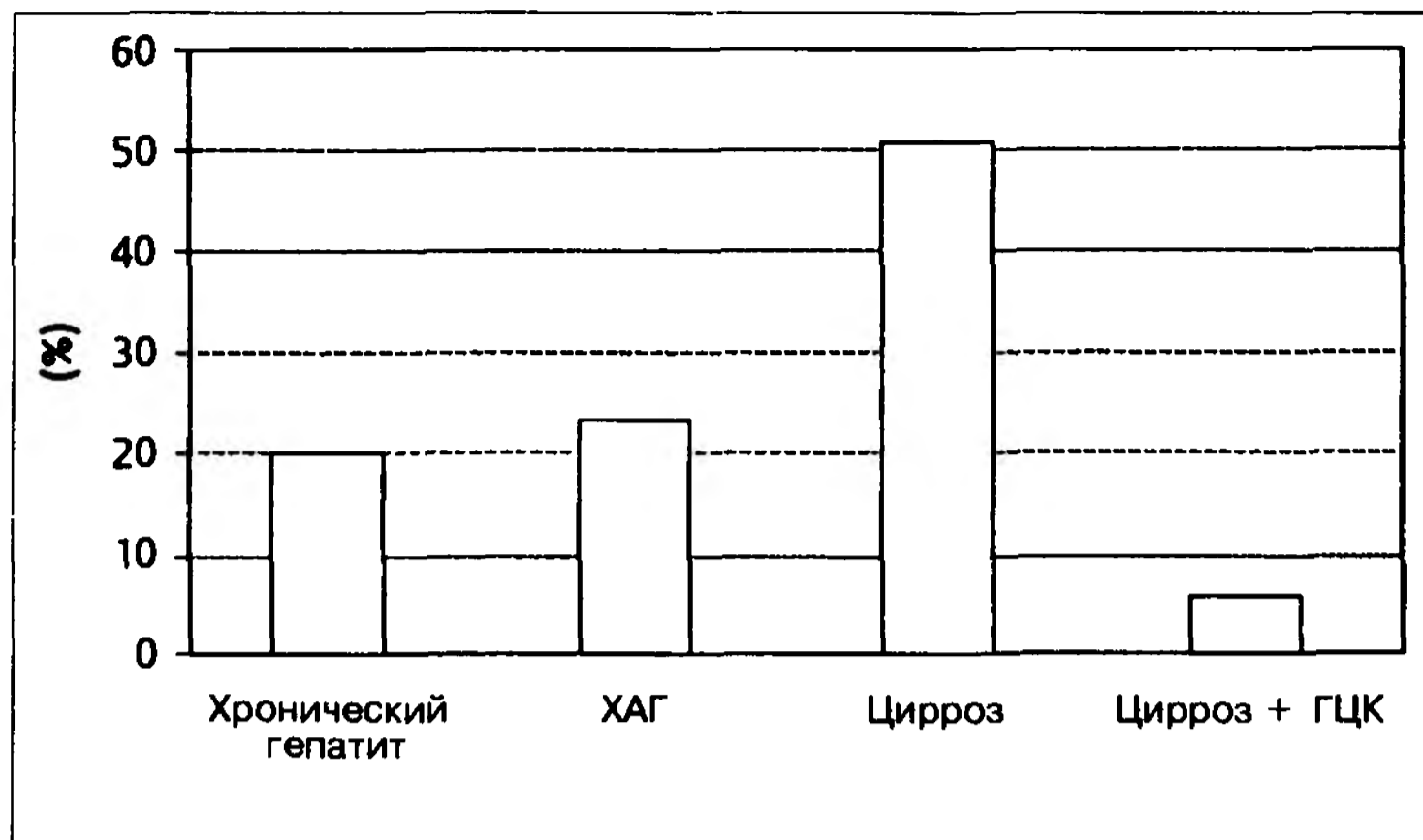


Рис. 45. Гистологические изменения у больных хроническим посттрансфузионным гепатитом, выявленные при обследовании впервые через 22 года после инфицирования. *Обратите внимание*, что средний возраст больных к моменту биопсии составил 57 лет! (по M. Tomg, N. Engl. J. Med. — 1995 — Vol. 332 — P. 1463)

(через 28 лет). Это подтверждает то, что у части больных с уже имеющимся хроническим гепатитом С он имеет прогрессирующее течение. Правда, необходимо заметить, что в приводившиеся выше исследования не включались больные с субклиническим (бессимптомным) течением заболевания. В связи с этим отдаленный прогноз, для пациентов у которых заболевание редко манифестирует клиническими симптомами и обычно протекает достаточно мягко, остается неизвестным.

12.4.4.2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Какие факторы обуславливают прогрессирование уже имеющегося хронического гепатита С? В настоящее время определены многие факторы, влияющие на течение заболевания. Это путь инфицирования, возраст к моменту начала заболевания, ассоциация с другими вирусами, иммунный статус, сопутствующие факторы (употребление алкоголя, курение, содержание железа в ткани печени).

Путь инфицирования

Влияние пути инфицирования на течение хронического гепатита С продолжает обсуждаться. Не в последнюю очередь это связано с тем обстоятельством, что количество вирусов, попадающее в организм при переливании инфицированной крови, существенно превышает таковое, в частности, при «спорадической инфекции». Установлено, что вне зависимости от пути передачи хронический гепатит развивается после переливания инфицированной крови так же часто, как и при спорадическом инфицировании.

Последние данные о связи длительного течения гепатита С с путем инфицирования вирусом, полученные при исследовании большого числа

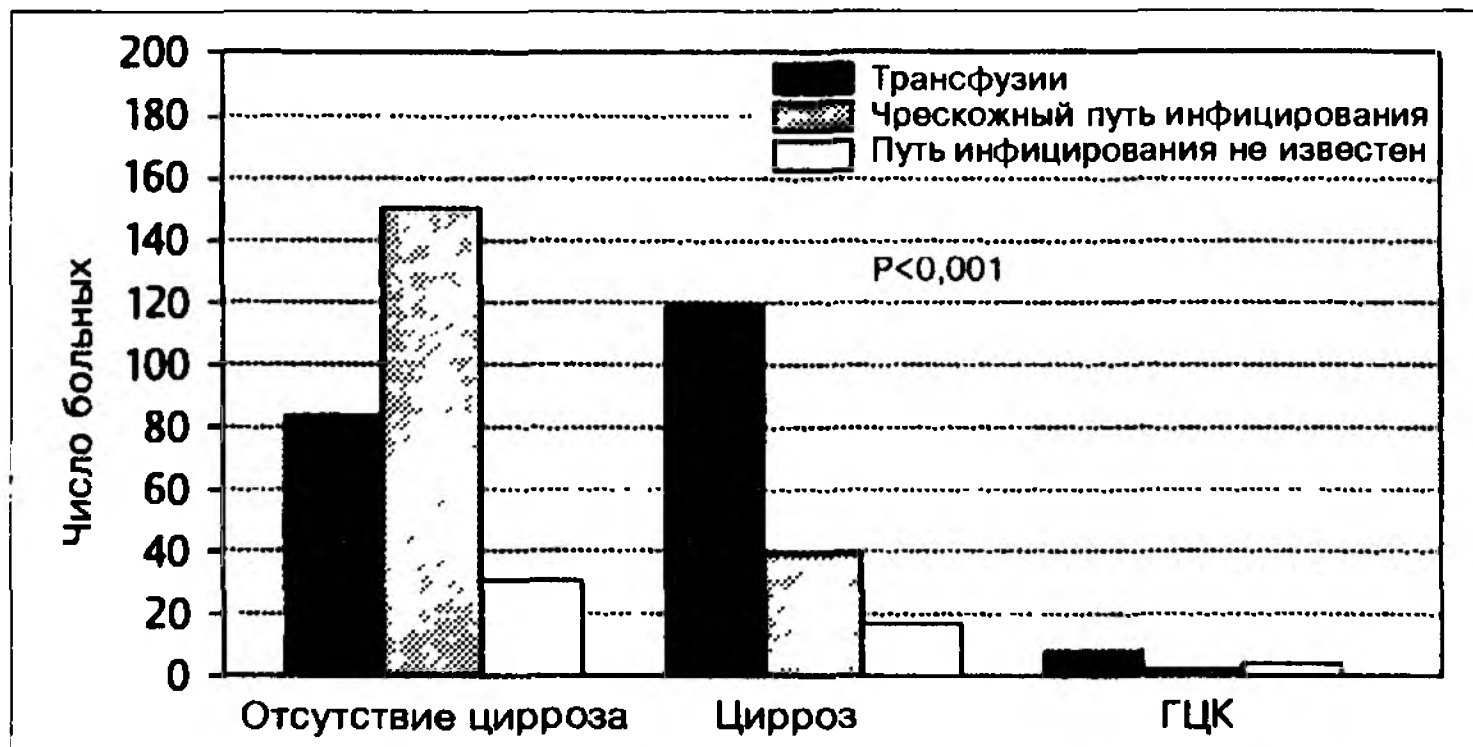


Рис. 46. Связь естественного течения инфекции ВГС с гистологическими изменениями печени и путем инфицирования (по S.C.Gordon et al. Hepatology. — 1998 — Vol. 28 — P. 562–567)

больных, показали, что путь инфицирования имеет существенную ценность в плане прогнозирования печеночной комы: у больных посттрансфузионным гепатитом С выше вероятность развития печеночной недостаточности по сравнению с пациентами, у которых путь инфицирования не был связан с переливанием контаминированной крови (относительный риск 3:92).

Гистологическая картина также значительно различалась в зависимости от пути инфицирования. Данные, представленные на рис. 46, свидетельствуют о том, что тяжесть гистологических изменений при хроническом гепатите может зависеть от пути передачи вируса: 118 из 173 больных циррозом печени (68%) имели в анамнезе переливания крови. Напротив, у больных, у которых гепатит С не был связан с гемотрансфузиями, цирроз печени выявлялся лишь в 23% случаев.

Хотя возраст больных к моменту инфицирования, как показали данные одновариантного анализа, также играет определенную роль в течении гепатита (см. ниже), большее значение для развития печеночной недостаточности имеет все же путь инфицирования.

Из приведенных на рис. 47 данных следует, что выживаемость больных также, по-видимому, во многом детерминирована путем передачи вируса. Смертность через 25 лет составила 17% при посттрансфузионном гепатите и 6% при гепатите другого происхождения.

В этом исследовании представляют интерес также данные, согласно которым смертность от причин, связанных с поражением печени, составила через 25 лет 15,5% при циррозе печени, а через 40 лет — 35%. Средняя продолжительность жизни больных после инфицирования равна приблизительно 43 годам.

Эти результаты подчеркивают важную роль исходной гистологической картины в оценке прогноза. Вместе с тем они дают основание надеяться, что с введением проверки всей консервированной крови (по крайней мере, в западных странах) гемотрансфузии будут со временем иметь все меньшее и меньшее значение как путь передачи ВГС.

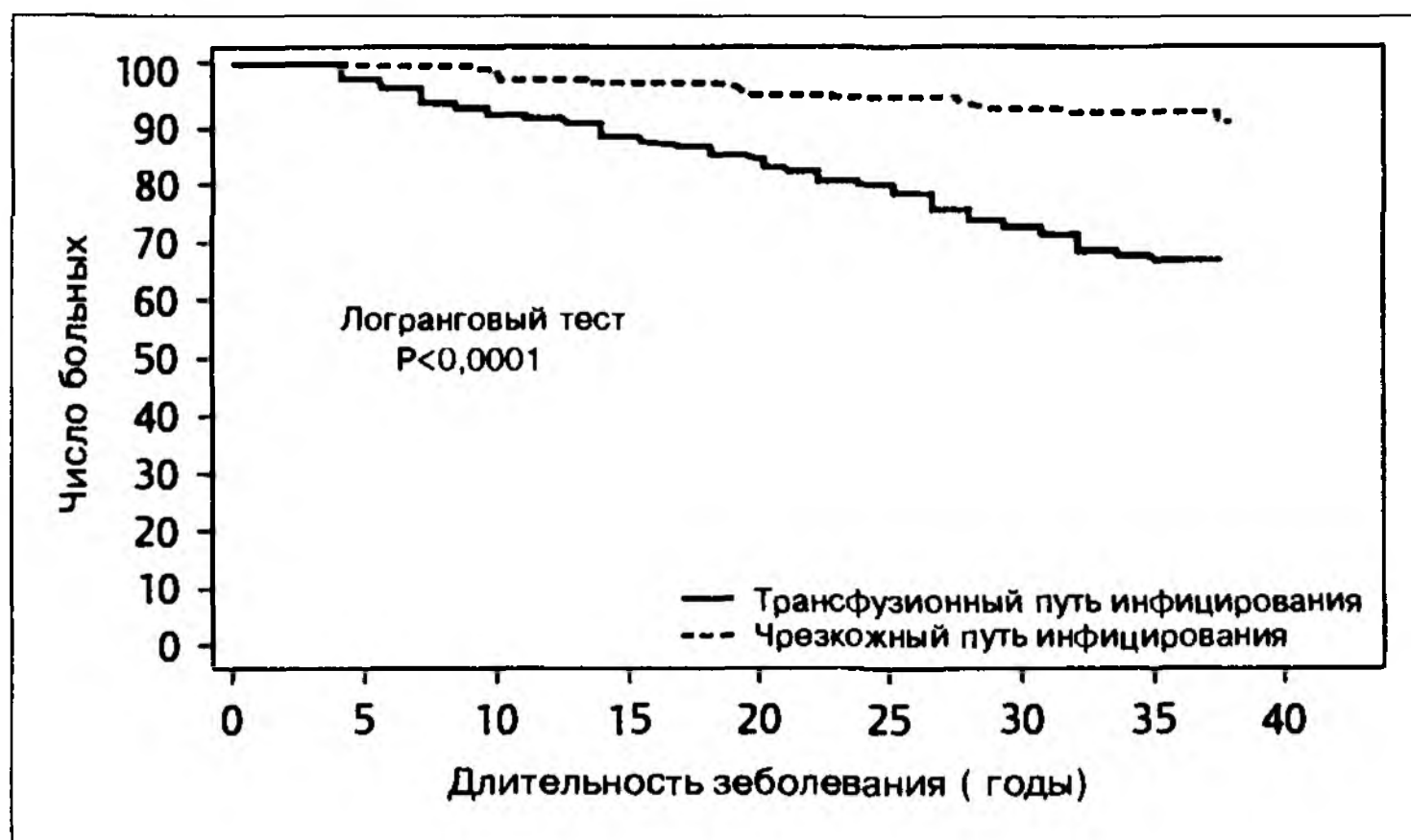


Рис. 47. Связь клинического течения гепатита С и пути инфицирования. Через 25 лет после начала заболевания смертность больных посттрансфузионным гепатитом составила 17%, больных гепатитом С другого происхождения — 6% (по S.T.Gordon, *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28 — P. 562–567)

Механизмы, которые позволили бы объяснить связь пути инфицирования и отдаленного прогноза больных гепатитом С, пока не расшифрованы. Полагают, что при посттрансфузионном гепатите С по сравнению с гепатитом С другого происхождения более неблагоприятную роль играют степень виремии и (возможно) генотип вируса (генотип 1b).

Генотип ВГС

Данные, касающиеся влияния различных генотипов ВГС на течение хронического гепатита, остаются противоречивыми. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что генотип 1b определяет более тяжелые гистологические изменения печени по сравнению с другими генотипами. Эти данные, полученные преимущественно в странах Дальнего Востока, тем не менее не отличаются однозначностью. Исследования, проведенные в Италии, показывают, что генотип 1b совсем не обязательно обуславливает тяжелое течение заболевания.

Возраст к моменту инфицирования

Этот фактор может существенно влиять на течение хронического гепатита С. У больных более старшего возраста заболевание, как правило, протекает тяжелее, чем у молодых пациентов. Кроме того, у больных старше 55 лет по сравнению с контрольной группой инфекция ВГС ассоциируется и с более высокими показателями летальности, что объясняется быстрым развитием у таких пациентов цирроза печени (табл. 63).

Наряду с возрастом больных к моменту инфицирования большое внимание во многих работах (хотя и не во всех) уделяется и длительности заболевания. При длительном течении заболевания прогноз (по меньшей

Сроки развития цирроза печени в зависимости от возраста больных к моменту инфицирования [по Th. Poynard et al., Lancet 349 (1997) 825]

Возраст (число лет)	Цирроз печени (по прошествии лет)
<20	44
21–30	38
31–40	30
41–50	20
>50	12

мере у части больных) ухудшается (см. также рис. 26). Однако еще остается открытым вопрос, связаны ли полученные в указанных работах прогностические различия с собственно длительностью течения заболевания или эти различия обуславливаются подбором больных в отдельных работах и влиянием других факторов (например, алкоголь, коинфекции и др.). Ответ на него может лежать и в самой природе заболевания: у большинства больных в течение многих лет (нередко десятилетий) заболевание протекает бессимптомно.

В практическом плане это означает, что при наблюдении за больным, инфицированным в позднем периоде жизни, следует помнить о возможности быстрого развития у него цирроза печени (см. табл. 39). Однако с учетом общего длительного течения заболевания необходимо определить, действительно ли заболевание печени будет существенно ограничивать продолжительность жизни. Другая складывается ситуация у больных, инфицированных в возрасте от 20 до 40 лет большим количеством вируса.

Сопутствующие факторы

Суперинфицирование другими вирусами (например, ВГВ и ВИЧ) способствует более выраженным гистологическим изменениям печени (см. рис. 27). Репликация ВГВ утяжеляет инфекцию ВГС подобно тому, как одновременное инфицирование ВГД отягощает носительство ВГВ.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что примерно у 10–20% больных, инфицированных ВГВ, выявляется ВГС. В свою очередь у 2–10%, имеющих антитела к ВГС, обнаруживаются маркеры ВГВ.

В хронической коинфекции ВГВ и ВГС определяющей, как правило, является инфекция ВГС. Понятно, что особенно тяжелое течение заболевания коинфекции наблюдается тогда (такие единичные наблюдения описаны), когда сохраняется высокая активность репликации обоих вирусов. Если у больного с коинфекцией выявляется уже стадия цирроза печени, то ГЦК развивается в последующем значительно быстрее, чем при соответствующей моноинфекции. В недавно опубликованных исследованиях итальянских авторов показано, что у 40% коинфицированных пациентов с циррозом печени в среднем через 4,5 года возникает ГЦК!

У 10% больных с инфекцией ВГВ в сыворотке обнаруживаются антитела к ВГС. Описаны (правда, очень редкие) случаи сочетания 3 инфекций (ВГD/ВГВ/ВГС), которое может быть проявлением как симультанной инфекции, так и суперинфекции. У больных с коинфекцией ВГС и ВГD концентрация ВГС-РНК в сыворотке обычно остается низкой. При коинфекции ВГС и ВГD одновременно существующая репликация ВГВ оказывается подавленной, но не в большей степени, чем при коинфекции ВГС и изолированной инфекции ВГВ (т.е. без ВГD).

В литературе описано, что комбинация нескольких вирусных инфекций может приводить к тяжелым поражениям печени с развитием в отдельных случаях фульминантной печеночной недостаточности.

Более чем у 20% больных с хронической инфекцией ВГС обнаруживается ВГG. Есть существенные различия в частоте этой коинфекции в Европе и странах Дальнего Востока. Так, в Японии коинфекция ВГС и ВГG встречается вдвое реже, чем в европейских странах. Очень высокая частота коинфекции ВГG (около 40%) отмечается у инфицированных ВГС наркоманов. В отличие от приведенных выше вариантов коинфекции и суперинфекции (ВГС/ВГВ/ВГD), в случаях коинфекции ВГС и ВГG, как показали последние исследования, не удается выявить влияния ВГG на течение хронического гепатита С. Это касается как клинической картины заболевания, так и лабораторных и гистологических параметров.

Помимо коинфекции ВГС и ВГG, у наркоманов выявляется также высокая частота коинфекции ВГС и ВИЧ. В случаях коинфекции ВГС и ВИЧ возможно быстрое развитие цирроза печени. Правда, описано и сравнительно мягкое течение заболевания несмотря на коинфекцию. По-видимому, различия в прогрессировании гистологических изменений печени у инфицированных больных зависят от степени иммунодефицита и числа Т-хелперов. В случаях коинфекции ВГС и ВИЧ одновременно отмечается также высокий уровень репликации ВГС при редком обнаружении антител к ВГС, что согласуется с общей концепцией об иммунодефиците у таких больных.

Вопрос о влиянии ВГС на течение одновременно существующей ВИЧ-инфекции изучен еще недостаточно. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о том, что одновременное присутствие ВГС не отражается отрицательно на течении ВИЧ-инфекции.

Алкоголь, несомненно, играет в наших широтах очень важную роль в прогрессировании хронической инфекции ВГС. Систематическое злоупотребление алкоголем способствует угнетению активности антиген-специфических Т-хелперов. Кроме того, алкоголь уменьшает продукцию цитокинов Т-эффекторными клетками. Таким образом, при длительном злоупотреблении алкоголем уменьшается выработка цитокинов и нарушается их качественный состав. Вопрос о том, приводит ли ослабление клеточного иммунного ответа к дополнительной стимуляции репликации ВГС, остается открытым. При уже развившемся циррозе печени алкоголь благоприятствует возникновению ГЦК (см. рис. 22). Известно, что *никотин* также способствует развитию первичного рака печени, хотя лежащие в основе этого патогенетические механизмы еще до конца не выяснены (см. рис. 23).

Содержание железа в ткани печени

Хронический гепатит С часто сопровождается повышенным содержанием железа в печени, которое сначала накапливается в перипортальных гепатоцитах, а затем и в купферовских клетках.

Пока неясно, имеется ли в таких случаях первичное повышенное содержание железа в печени, которое потом усугубляет вторичное поражение печени, вызванное вирусом, или же, наоборот, речь идет о первичной гепатопатии, индуцированной вирусом, с последующим увеличенным накоплением железа в ткани печени. Вне зависимости от последовательности данных процессов увеличенное содержание железа в гепатоцитах ведет к повышенному образованию продуктов перекисного окисления липидов, повреждающих органеллы и ДНК клетки. Показано также, что повышенное содержание железа в печени сопровождается снижением ответа на терапию ИФН, в связи с чем оно может рассматриваться как отрицательный прогностический фактор при оценке длительности эффекта противовирусного лечения.

Приведенные выше данные учитываются в настоящее время при исследованиях по лечению больных хроническим гепатитом С, в частности, в случаях отсутствия первичного ответа на интерферонотерапию.

12.4.4.3. ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при хронической инфекции ВГС идентичны таковым при хронических заболеваниях печени (циррозах) другой этиологии.

Могут возникать такие осложнения, как асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность и ГЦК. Развитие ГЦК у больных циррозом печени, сформировавшимся на фоне вирусного гепатита С, происходит чаще, чем у пациентов циррозом печени другой этиологии (если не считать больных с циррозом печени, возникшим на фоне наследственного гемохроматоза и хронического вирусного гепатита В).

Анализ серийных биопсий, проведенных в дальневосточных странах у 100 больных хроническим гепатитом С с гистологическими изменениями различной тяжести показывает, что у части пациентов с циррозом печени сравнительно быстро может возникнуть ГЦК (рис. 48).

Данные, представленные на рис. 49, убедительно показывают, что высокая или колеблющаяся активность трансаминаз в период наблюдения за больными циррозом печени, индуцированным ВГС, сигнализирует о повышенном риске развития ГЦК.

Таким образом, исходя из оценки концентрации АФП (рис. 50) и активности трансаминаз, можно считать очевидным, что к развитию ГЦК предрасполагает не «немое» течение цирроза печени, а, наоборот, явная или даже очень выраженная клиническая картина. Следовательно, значение анти-ВГС-положительного цирроза печени как предракового заболевания можно считать доказанным (рис. 51).

Как и у больных циррозами печени другой этиологии, возникновение симптомов декомпенсации у пациентов с хронической инфекцией ВГС является плохим прогностическим признаком. Если на компенсированной

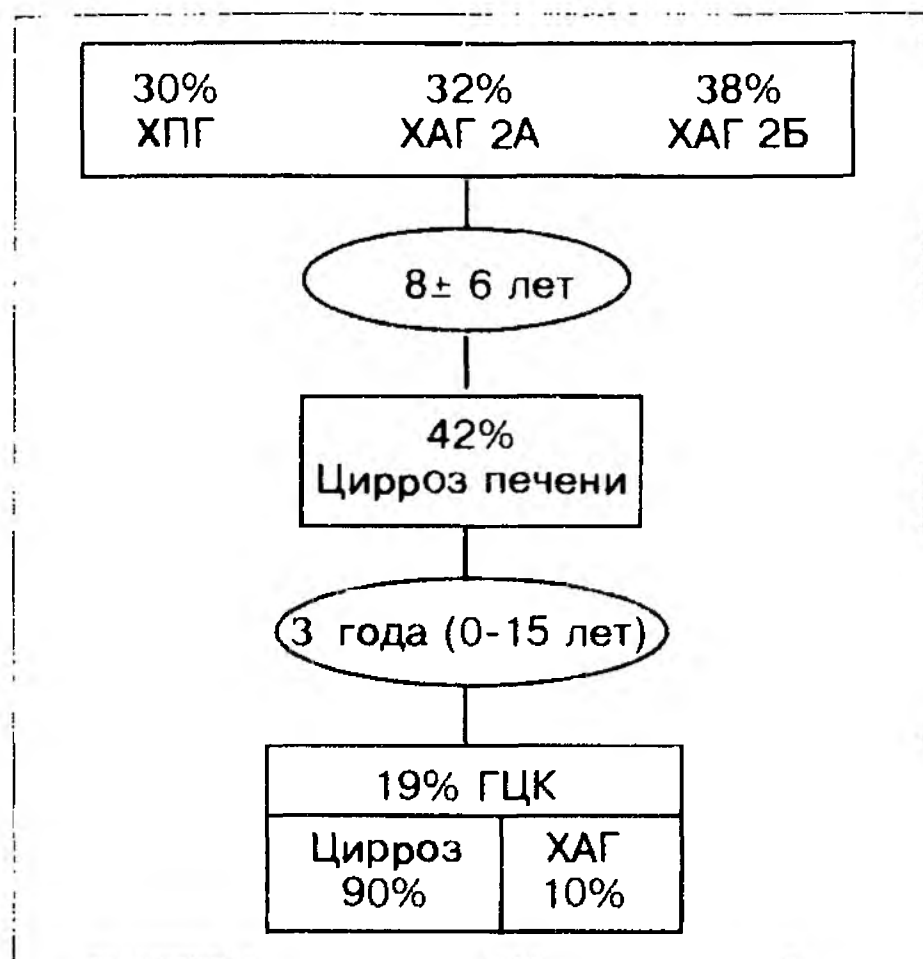


Рис. 48. Связь естественного течения хронического гепатита С по данным серийных биопсий у 100 пациентов с исходно подтвержденной гистологической картиной хронического гепатита различной тяжести (по M.Takahashi et al. Am.J.Gastroenterol. — 1993)

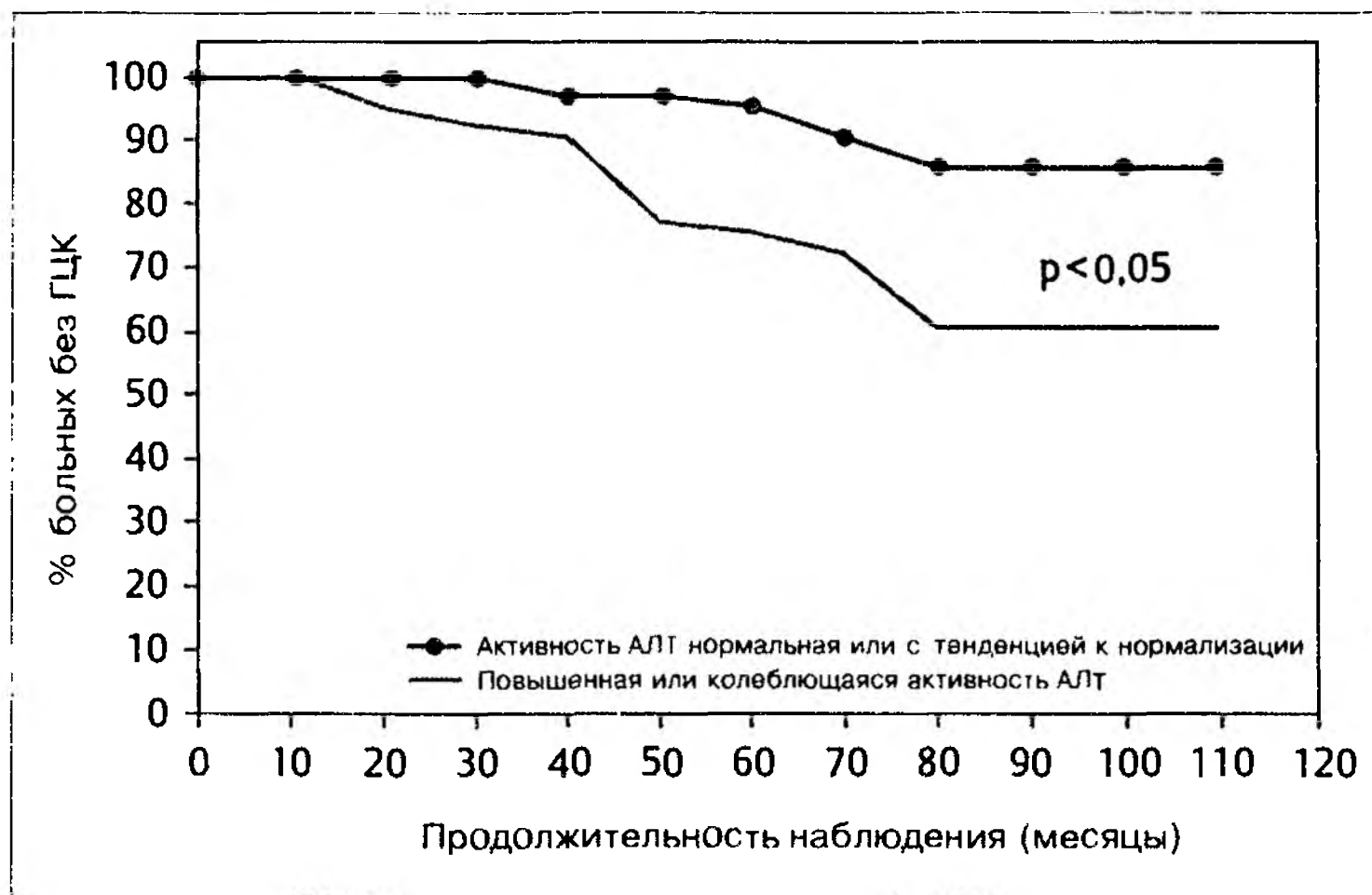


Рис. 49. Влияние активности трансаминаз на частоту развития ГЦК у больных циррозом печени (по L.Benvegnu et al. Dig.Dis.Sci — 1996 — Vol. 41 — S 49–55)

стадии цирроза печени пятилетняя выживаемость составляет 91%, то при его декомпенсации она падает до 50%.

Опубликованные работы свидетельствуют о том, что по мере увеличения потребления алкоголя степень вирусемии резко возрастает. Критическая граница оказывается при этом достаточно низкой и составляет всего 70 г алкоголя в неделю (рис. 52).

12.4.4.4 ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Вскоре после обнаружения ВГС стало ясно, что этот вирус не только вызывает поражение печени, но и дает многочисленные внепеченочные

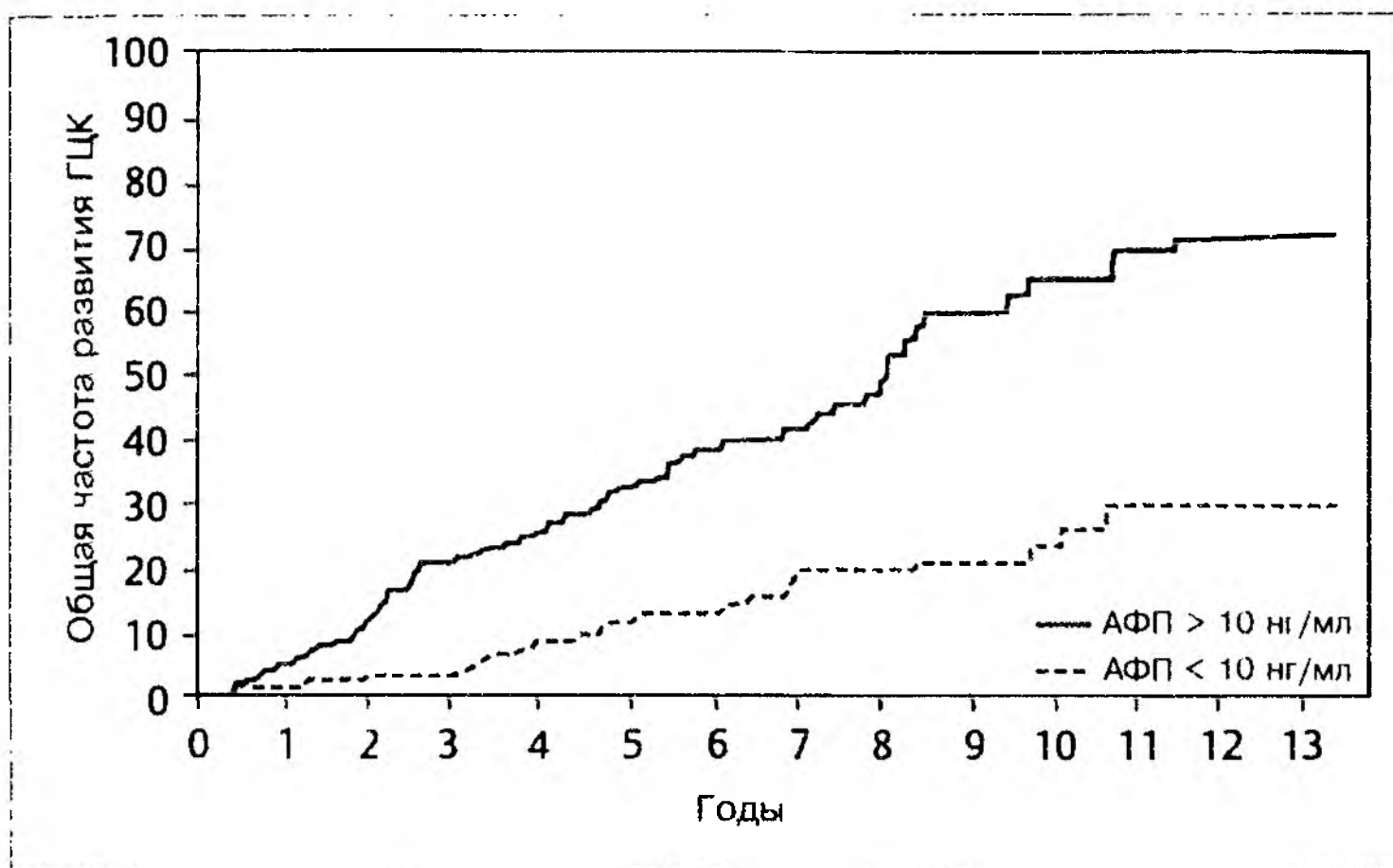


Рис. 50. Частота развития ГЦК в зависимости от исходной концентрации АФП в сыворотке (по K.Ikeda et al. — *Hepatology*. — 1993 — Vol. 18 — 47)

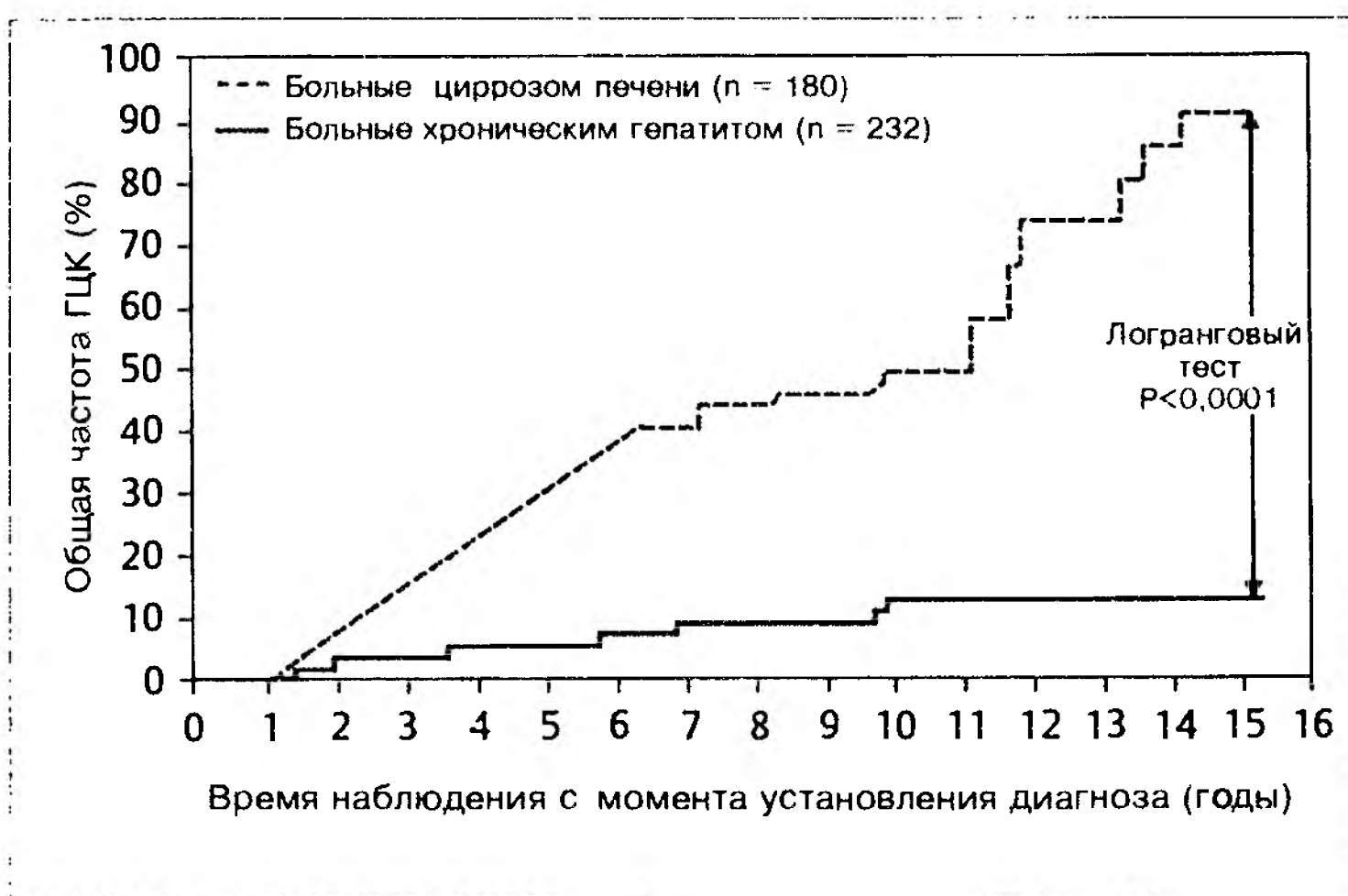


Рис. 51. Частота развития ГЦК у больных циррозом печени или хронического гепатита С после установления диагноза (по T.Chibs et al. *J.Gastroenterol.* — 1996 — Vol. 91 — 1196)

проявления, связанные, возможно, с индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунных процессов.

Какие же внепеченочные проявления доминируют в клинической картине инфекции ВГС?

Однозначно с ВГС можно связать следующие внепеченочные проявления:

- мембранопролиферативный гломерулонефрит;
- эссенциальную криоглобулинемию, синдром нейропатии, изменения кожи, артрит и гломерулонефрит;

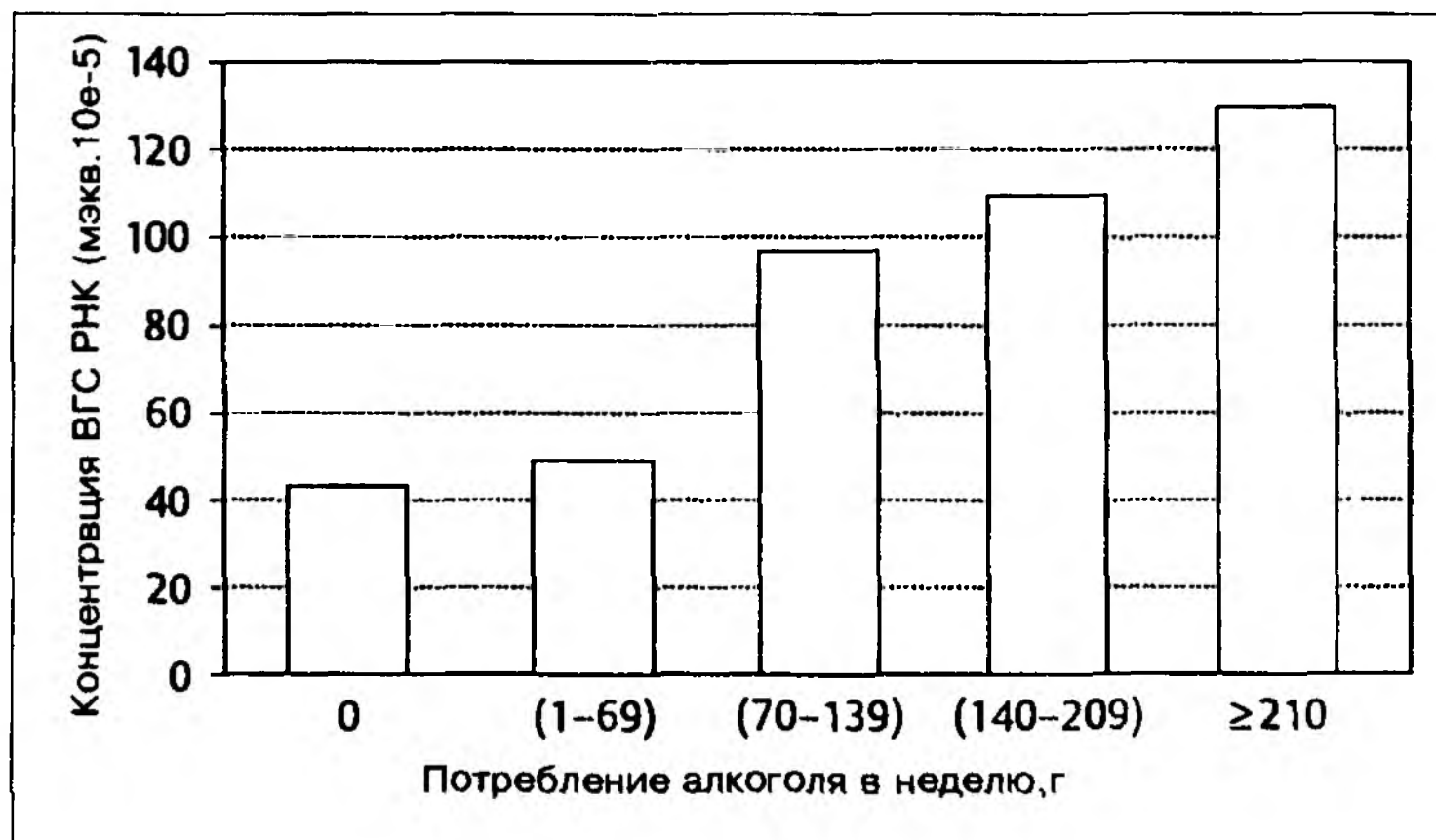


Рис. 52. Зависимость степени виремии от количества потребляемого алкоголя у больных хроническим гепатитом С (по Pessione et al. Hepatology. — 1996 — Vol. 27 — P. 1717–1722)

- позднюю порфирию кожи (p. cutanea tarda);
- тиреоидит.

В вероятную причинную связь с инфекцией ВГС можно поставить синдром Шегрена, красный плоский лишай, язву роговицы. Убедительных доказательств связи инфекции ВГС с развитием других заболеваний (например, идиопатического фиброза легких, полиартрита, дерматомиозита, болезни Бехчета и др.) пока еще не получено.

Уже достаточно давно предполагалась ассоциация криоглобулинемии и хронического вирусного гепатита (первоначально гепатита В). Однако последние исследования показали отсутствие между развитием криоглобулинемии и инфекцией ВГВ. В настоящее время при обнаружении у больных изменений кожи (в ряде случаев напоминающих картину васкулита), артралгиях и артритах (обычно с симметричным поражением суставов) следует думать о возможности инфекции ВГС.

У 80% больных с поздней порфирией кожи в крови выявляется ВГС. При этом, однако, остается неясным, каким образом вирус вызывает нарушения порфиринового обмена. В качестве одного из возможных механизмов обсуждается значение латентно существующий ферментный дефект, который на фоне инфекции ВГС (иногда в сочетании с алкоголизмом) становится явным. «Модель» поздней кожной порфирии представляет интерес еще и потому, что у многих больных с инфекцией ВГС повышено содержание железа в ткани печени. Наши исследования, как и исследования других авторов, показали, что повторные кровопускания могут повысить (причем не только у пациентов с поздней кожной порфирией) эффективность интерферонотерапии.

При манифестных формах поздней кожной порфирии лечение, как и прежде, проводится с помощью кровопусканий. Роль ИФН в лечении этого заболевания еще недостаточно изучена.

При *гломерулонефрите* давно была описана связь между ВГВ и образованием иммунных комплексов. В последние годы появились данные, согласно которым и ВГС может иметь значение в развитии указанного заболевания. При подозрении на мембранопролиферативный гломерулонефрит целесообразно исследовать антитела к ВГС.

Еще не решен вопрос о том, способна ли противовирусная терапия (например, ИФН- α) заменить при лечении больных гломерулонефритом терапию иммуносупрессивными средствами.

12.4.5. ЛЕЧЕНИЕ

12.4.5.1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТАКТИКУ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Факторы, определяющие тактику лечения больных хроническим гепатитом С, достаточно многочисленны.

В принципиальном плане все больные хроническим гепатитом С могут рассматриваться как кандидаты на специфическую противовирусную терапию. Показания к ее проведению определяются различными факторами. Тщательное изучение анамнестических данных, а также углубленное обследование больных позволяют исключить противопоказания к противовирусному лечению.

Для решения чрезвычайно трудного вопроса об определении конкретных показаний к противовирусной терапии предложены рекомендации различных медицинских обществ. Так, немецкое общество специалистов (см. *Z.Gastroenterol.*—1997.—Vol. 35.—P. 971—986) рекомендует в качестве базисной диагностики определение активности трансаминаз, протромбинового времени, уровня билирубина, γ -ГТ и щелочной фосфатазы, проведение клинического анализа крови с оценкой содержания тромбоцитов, определение уровня общего белка, исследование электрофореза белков сыворотки и вирусных маркеров (HBsAg, анти-ВГС), проведение ультрасонографии печени. После этого для определения показаний к противовирусной терапии рекомендуется исследование дополнительных лабораторных параметров: ВГС-РНК, ANA, ASMA, анти-LKM, AMA, TAK, MAK, TSH, антител к ВИЧ.

Целесообразность гистологического исследования печени немецкие гепатологи оценивают неоднозначно. Мы разделяем точку зрения американских гепатологов (см. ниже) о необходимости такого исследования (сравните гл. 5.3.2. и 5.4). Все гастроэнтерологи едины в том, что хроническую инфекцию ВГС можно диагностировать с помощью серологических исследований. При этом, однако, уровень трансаминаз не коррелирует с активностью воспалительного процесса в печени.

Специфические подходы к отбору кандидатов на противовирусную терапию определены на американской согласительной конференции (*Gastroenterology.*— 1997.—Vol. 113.—P. 375). Американские гепатологи выделяют следующие основные показания к противовирусному лечению:

- повышенная активность ГПТ в сыворотке;
- положительные результаты определения ВГС-РНК в сыворотке;
- гистологические признаки септального фиброза и/или хронического гепатита (от умеренной до выраженной активности) как прогностические факторы развития цирроза печени.

Поскольку эффективность противовирусного лечения у больных других групп изучена пока еще недостаточно, американская коллегия экспертов не рекомендует проводить эту терапию:

- у пациентов с незначительными гистологическими изменениями печени («хроническим персистирующим гепатитом»);
- у больных с компенсированным циррозом печени;
- у пациентов моложе 18 и старше 60 лет.

К лечению больных перечисленных выше групп американские гепатологи рекомендуют подходить индивидуально.

У пациентов с незначительно выраженным хроническим *гепатитом* (прежнее название «хронический персистирующий гепатит»), т.е. у больных с очень умеренными гистологическими изменениями (с минимальной активностью воспаления, без признаков фиброза), противовирусное лечение не рекомендуется. Им показано динамическое наблюдение (с интервалом 3–5 лет) с контролем гистологической картины и уровня ГПТ в сыворотке.

Нет убедительных данных о том, что применение ИФН у больных *компенсированным* циррозом печени (без желтухи, асцита, кровотечений из варикозных вен пищевода, энцефалопатии) увеличивает продолжительность их жизни или замедляет развитие ГЦК. Таким образом, назначение противовирусной терапии в указанных случаях (если она здесь вообще показана) возможно только в индивидуальном порядке. При лечении *декомпенсированного* цирроза печени методом выбора (по мнению как немецких, так и американских гепатологов) должна быть не интерферонотерапия, а трансплантация печени.

Больным, у которых выявляются анти-ВГС и ВГС-РНК в сыворотке, но *постоянно определяется нормальный уровень* трансаминаз, интерферонотерапия также не показана, поскольку имеющиеся сейчас данные не свидетельствуют о пользе применения ИФН у таких пациентов. Лечение ИФН этих больных если и должно проводиться, то только в рамках контролируемых исследований.

В настоящее время опубликованы результаты первого исследования у 31 больного с постоянно нормальным уровнем ГПТ в сыворотке и незначительной активностью хронического гепатита по данным гистологического исследования. С помощью рандомизации пациенты были распределены на группы. 16 больных основной группы получали ИФН- α -2a в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес. Пациенты контрольной группы никакого лечения не получали и просто находились под динамическим наблюдением. Контрольное обследование больных проведено через полгода.

К моменту окончания лечения (через 6 мес) ВГС-РНК в сыворотке обнаруживалась у 94% больных основной группы и у 93% пациентов контрольной группы. Повышение активности ГПТ у больных основной и контрольной групп отмечалось соответственно в 62 и 7% случаев.

Таким образом, проведение интерферонотерапии у относительно большой группы носителей ВГС с нормальным уровнем ГПТ нецелесообразно.

Существуют ли какие-либо специфические признаки, «идеального пациента» для интерферонотерапии?

Характеристики «оптимального кандидата» для лечения интерфероном представлены в табл. 64. Однако на практике такие (теоретически) идеальные

**Прогностически благоприятные факторы при проведении интерферонотерапии
у больных хроническим гепатитом С**

Небольшая продолжительность заболевания (< 5 лет)
Отсутствие гистологических признаков цирроза печени
Молодой возраст больных (< 45 лет)
Низкий титр ВГС в сыворотке
Генотип, отличный от генотипа ВГС 1b
Низкое содержание железа в ткани печени (< 650 мкг/г нативной массы)

больные встречаются очень редко. Говоря о пациентах, идеально подходящих для терапии ИФН, чаще имеют в виду больных, которые:

- не имеют гистологических изменений, характерных, с одной стороны, для минимального гепатита, а с другой — для цирроза печени;
- моложе 50 лет;
- не страдают алкоголизмом (нормальный уровень γ -ГТ), наркоманией, ожирением;
- не имеют признаков коинфекции (отсутствуют HBsAg, ВИЧ);
- имеют повышенный уровень трансаминаз в сыворотке, а также признаки активной репликации ВГС (положительные результаты исследования ВГС-РНК).

Неоднократно предпринимавшиеся попытки создания на основе многочисленных прогностических факторов (таких, например, как генотип, степень виремии, уровень трансаминаз, наличие или отсутствие цирроза печени и др.) соответствующего алгоритма до сих пор не увенчались успехом. В то же время многие врачи справедливо рассматривают значительную длительность заболевания, пожилой возраст больного, далеко зашедшие гистологические изменения как прогностические признаки плохого ответа на терапию ИФН.

Как же обстоят дела с другими факторами? Исследования, проведенные у 652 больных хроническим гепатитом С, показали, что при исходном титре ВГС-РНК менее 1×10^6 эквивалентов генома/мл частота длительной ремиссии при лечении ИФН- α составляет около 50%, тогда как при высоком титре ВГС-РНК этот показатель снижается до 17%.

При оценке зависимости длительного ответа на интерферонотерапию от генотипа ВГС оказалось, что при генотипе 1b длительный эффект ИФН наблюдался у 18% больных, тогда как у больных с другими генотипами ВГС этот показатель составил почти 55%.

При оценке значения гистологических изменений как прогностического фактора было установлено, что лечение было эффективным только у 10% больных с манифестными формами цирроза печени, а без цирроза печени частота длительного эффекта интерферонотерапии возрастала почти до 30%.

При анализе этих данных становится очевидным, что применение ИФН у пожилых больных (старше 50 лет) с манифестными формами цирроза печени, имеющих генотип 1b и высокую активность репликации виру-

малозэффективно. Это согласуется с представленной выше тактикой ограниченного применения ИФН у больных вирусным гепатитом С.

Наконец, ранний ответ на противовирусную терапию может быть залогом ее последующего долговременного эффекта. Данные, приведенные в табл. 65., показывают, что исчезновение ВГС-РНК в сыворотке крови (или нормализация активности ГПТ) уже через 4 нед после начала терапии свидетельствует о последующем долговременном эффекте лечения. Представленные в табл. 65 данные показывают, что если через 2 мес терапии не происходит элиминации вируса, то долговременного эффекта лечения достичь не удастся. Более того, помимо высокой частоты побочных эффектов, появление на фоне терапии штаммов, резистентных к ИФН, повышает риск развития цирроза печени и ГЦК.

Исчезновение ВГС-РНК и нормализация активности ГПТ имеют одинаковую прогностическую значимость в оценке вероятности элиминации вируса. Это представляется очень важным в связи с возможностью ошибочных результатов определения ВГС-РНК с помощью ПЦР (сравните табл. 24).

Все сказанное позволяет прийти к заключению, что при проведении противовирусного лечения необходимо сравнительно рано (самое позднее спустя 3 мес после начала) определить целесообразность его продолжения. Оценка активности трансаминаз играет здесь существенную роль. Такой подход не только помогает избежать побочного действия, но и дает существенный экономический эффект. Рекомендации немецкой группы экспертов по длительности интерферонотерапии следующие: «Первоначальная продолжительность лечения составляет 3 мес. При отсутствии эффекта терапия прекращается в эти сроки». В редких случаях наблюдается диссоциация уровня ГПТ и результатов определения ВГС-РНК, которая выражается в том, что ВГС-РНК продолжает обнаруживаться в сыворотке несмотря на нормализацию активности ГПТ. В таких ситуациях следует помнить об уязвимости метода определения ВГС-РНК. Больной нуждается в продолжении терапии еще в течение 3 мес с последующим повторным обследованием. Если полный ответ на лечение отсутствует (нет нормализации уровня ГПТ и исчезновения ВГС-РНК), то его прекращают.

Таблица 65

**Результаты лечения ИФН больных хроническим гепатитом С.
Прогнозирование частоты рецидивов
(по G.Colloredo et al. — J.Hepatol. — 1996 — Suppl.1 — Vol. 25 — P. 87)**

Продолжительность терапии ИФН (месяцы)	ВГС-РНК	Долговременный эффект лечения
1	отрицательная	92%
2	отрицательная	86%
3	отрицательная	86%
1+3	отрицательная	100%

Примечание. Положительные результаты исследования ВГС-РНК через 2 мес соответствуют вероятности рецидива 79%!

Следовательно, факторы, позволяющие оценить прогноз противовирусного лечения, безусловно, существуют. Однако они не могут полностью гарантировать больному положительный результат терапии (особенно длительный). Эти факторы имеют прогностическое значение в том смысле, что показывают статистическую вероятность ответа конкретного больного на противовирусное лечение. Кроме того, эти факторы принимаются во внимание при создании новых схем лечения, учитывающих генотип вируса или степень виремии (например, комбинация ИФН и рибавирин), которые в будущем будут конкурировать (по крайней мере, при лечении больных, относящихся к группам риска) со стандартными схемами терапии.

12.4.5.2. ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ – ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И КОНТРОЛЬ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ

ИФН представляют собой белки, относящиеся к цитокинам и вырабатываемые лейкоцитами и фибробластами в ответ на вирусную инфекцию. Интерфероны оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

ИФН можно разделить на 3 группы:

- ИФН- α , продуцируемый моноцитами и В-лимфоцитами;
- ИФН- β , вырабатываемый фибробластами;
- ИФН- γ , продуцируемый Т-лимфоцитами и перекрестно не реагирующий с рецепторами ИФН- α и ИФН- β .

В генетическом плане также нет гомологичности между генами ИФН- α и ИФН- β и геном ИФН- γ .

Как показано на рис. 53, действие ИФН опосредовано рецепторами. После секреции и связывания с рецептором комплекс ИФН-рецептор быстро поступает внутрь клетки, где действие ИФН опосредуется вторичными мессенджерами. При лечении хронического гепатита С используется противовирусная и иммуномодулирующая активность ИФН. Однако точный механизм его действия остается неизвестным.

Для лечения хронического гепатита С предложены 4 формы ИФН- α : ИФН- α -2a, ИФН- α -2b, лимфобластоидный ИФН- α и консенсус-ИФН- α . Лимфобластоидный ИФН- α включает в себя смесь естественных подтипов ИФН- α . Консенсус-ИФН- α представляет собой ИФН- α , полученный с помощью генной технологии, в котором с целью достижения максимальной биологической активности объединены свойства многих подгрупп ИФН- α .

Новые возможности фармакологического синтеза привели к созданию депо-интерферонов (PEG-ИФН- α). Содержащийся в препарате ИФН- α -2a или ИФН- α -2b соединены ковалентной связью с полиэтиленгликолем как молекулой инертного носителя. Этим обеспечивается пролонгированное действие препарата, в связи с чем его можно вводить подкожно только 1 раз в неделю. Период полувыведения препарата по сравнению с обычными ИФН существенно больше.

Для лечения хронического гепатита С в Германии в настоящее время разрешены 2 препарата рекомбинантного ИФН- α : ИФН- α -2b (интрон А) и ИФН- α -2a (роферон). Фармакологические и фармакокинетические исследования показали, что активность ИФН- α -2a не отличается от таковой ИФН- α -2b.

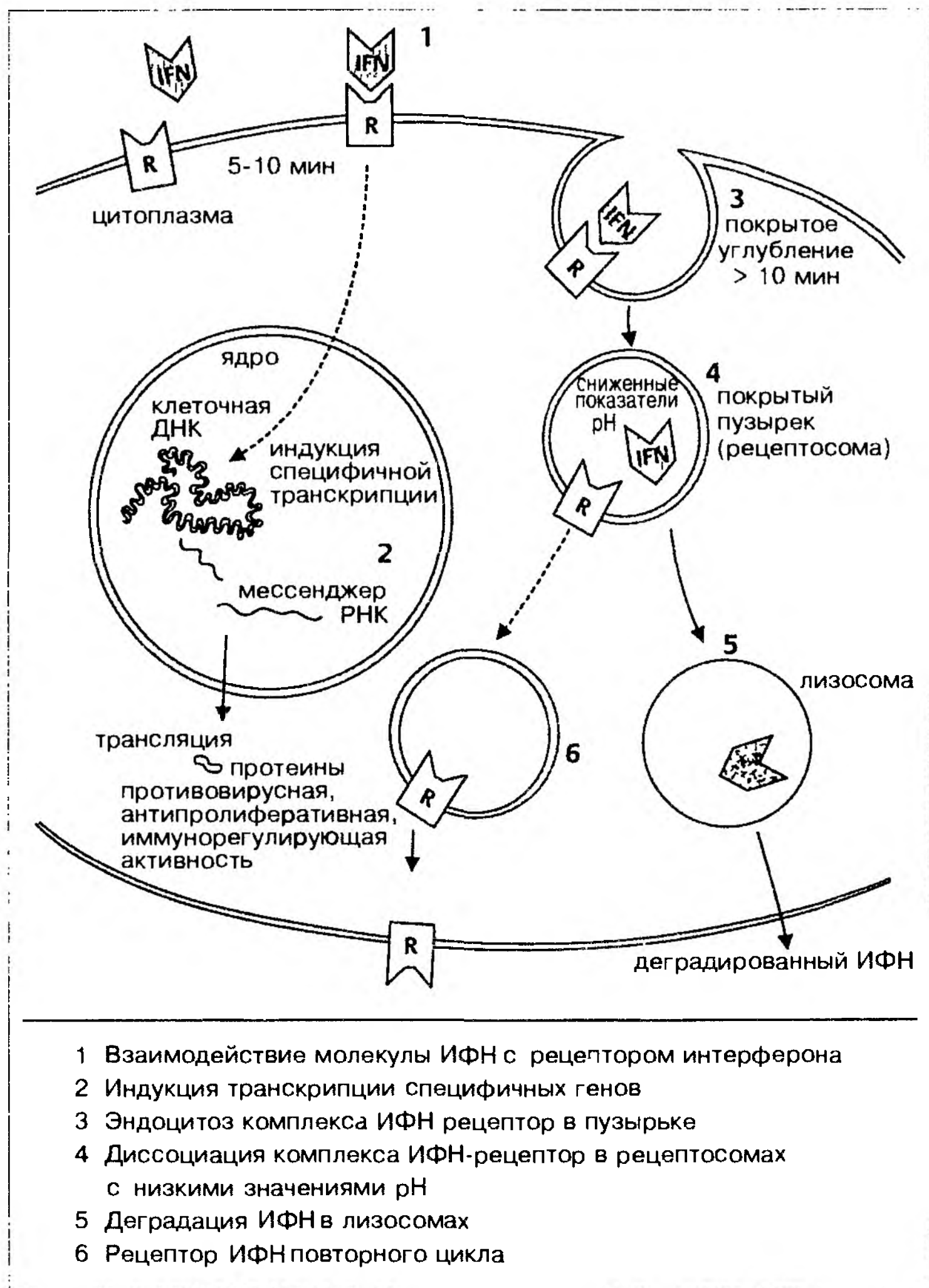


Рис. 53 Действие ИФН на субклеточном уровне

Этого следовало ожидать, поскольку препараты отличаются только одной аминокислотой.

Цели интерферонотерапии

Цель применения ИФН заключается в элиминации вируса из сыворотки, гепатоцитов и внепеченочных клеток, а также связанной с этим эффектом ликвидации воспалительной активности, нормализации лабораторных показателей и гистологической картины печени.

В зависимости от индивидуального ответа на интерферонотерапию можно ожидать следующих результатов лечения.

Получение эффекта: при проведении лечения в соответствии с оптимальной схемой (см. ниже) у больного самое позднее через 2–3 мес нормализуется уровень трансаминаз и исчезает ВГС-РНК в сыворотке.

Отсутствие эффекта: у пациента в указанные сроки не происходит нормализации активности ГПТ и исчезновения ВГС-РНК в сыворотке.

Возникновение рецидива после прекращения лечения: пациент отвечает на лечение (первоначальный эффект достигается), после окончания терапии возникает рецидив заболевания, который выражается в повторном повышении уровня ГПТ и повторном появлении ВГС-РНК в сыворотке.

Возникновение рецидива на фоне лечения (break-through): у больного достигается хороший эффект в начале лечения, но при его продолжении образуется «провал», выражающийся в повторном повышении уровня трансаминаз и (в большинстве случаев) повторном появлении ВГС-РНК в сыворотке.

Долговременный эффект лечения. у больного в течение как минимум 1 года после окончания лечения сохраняется нормальный уровень трансаминаз и не выявляется ВГС-РНК в сыворотке.

Противопоказания к интерферонотерапии

Обязательно следует учитывать возможные противопоказания к лечению интерфероном (табл. 66 и табл. 67).

К абсолютным противопоказаниям относятся наличие цирроза печени класса С по Чайльду, тромбоцитопения (менее 50 000), лейкопения (менее 1500/мкл), тяжелые проявления депрессии, сопутствующие аутоиммунные заболевания, СПИД, наркомания, а также злокачественные опухоли.

Сочетание хронического гепатита С и аутоиммунного гепатита в нашей стране бывает очень редко. Тем не менее, когда у больного с подтвержденной инфекцией ВГС выявляются высокий титр аутоантител (ANA, SMA, LKM-1) и повышенный уровень IgG, такую возможность следует принимать во внимание. Напротив, обнаружение при хроническом гепатите С низкого титра аутоантител свидетельствует об их неспецифичности.

Дозы ИФН и длительность терапии

При лечении больных с нормальной массой тела мы применяем подкожные инъекции ИФН- α -2b в начальной дозе 5 млн ЕД 3 раза в неделю. Самое позднее через 3 мес (а часто и значительно раньше) уже можно сделать предположительные выводы о том, удастся ли получить долговременный эффект. Первый вывод делается на основании нормализации активности трансаминаз, а второй — на основании сохранения их повышенного уровня.

Если больной не отвечает на лечение, то дальнейшую терапию интерфероном мы прекращаем. Если применение препарата оказывается эффективным, то мы продолжаем лечение ИФН- α в дозе 3 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 9 мес. Таким образом, общая продолжительность лечения интерфероном составляет у таких пациентов как минимум 1 год. Данные, представленные в табл. 68, с одной стороны, демонстрируют плохие результаты лечения при манифестных формах цирроза печени, а с другой —

Противопоказания к применению ИФН при хроническом вирусном гепатите С

1. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем
2. Декомпенсированный цирроз печени
3. Суперинфекция (коинфекция) ВИЧ, ВІ В, ВІ D, ВІ G (?)
4. Алкоголизм
5. Персистирующая наркомания
6. Выраженное алиментарное ожирение?
7. Исходно существующая депрессия
8. Отсутствие готовности больного с сотрудничать
9. Аутоиммунные заболевания
10. Хроническая почечная недостаточность (больные отделений гемодиализа)

Таблица 67

Применение ИФН и возможное образование аутоантител

ИФН часто индуцирует образование антител (в 20-60% случаев)

Однако в редких случаях при продолжении интерферонотерапии развиваются манифестные формы аутоиммунных заболеваний:

- аутоиммунный тиреоидит;
- гемолитическая анемия;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит,
- псориаз.

У больных исходно с антителами к щитовидной железе на фоне интерферонотерапии имеется повышенный риск развития аутоиммунного тиреоидита

Таблица 68

Результаты лечения интерфероном в зависимости от выраженности гистологических изменений и длительности терапии.

Сравниваемые группы больных представлены пациентами с циррозом печени и больными хроническим гепатитом, не имеющими манифестных форм цирроза (по P.Jouet et al. — Gastroenterology. — 1994 — Vol. 106 — P. 686)

Продолжительность лечения	Больные циррозом печени (n=35)		Больные без признаков цирроза печени (n=73)	
	через 6 мес лечения (n=16)	через 12 мес лечения (n=19)	через 6 мес лечения (n=36)	через 12 мес лечения (n=37)
Число больных (%), у которых отмечен эффект к концу лечения	25%	16%	47%	60%
Число больных (%), у которых достигнутый эффект сохранялся через 6 месяцев после окончания лечения	12%	5%	14%	40%

свидетельствуют о том, что при достижении первоначального эффекта терапии ИФН следует продолжать не 6 мес, а по меньшей мере 1 год, поскольку в таком случае существенно снижается частота рецидивов заболевания.

При определении дозы ИФН необходимо учитывать и массу (или площадь поверхности) тела. Это связано с тем, что при применении интерферона в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю выявлена корреляция между частотой случаев его неэффективности и избыточной массой тела. У больных с избыточной массой тела (превышение индекса массы тела более чем на 20%) мы увеличиваем дозу ИФН (по крайней мере первоначальную) до 6–8 млн. ЕД 3 раза в неделю (табл. 69), хотя само собой разумеется, что с учетом возрастания частоты побочных эффектов и стоимости лечения отбор больных в указанных случаях должен проводиться очень тщательно.

Данные, приведенные в табл. 70, свидетельствуют о наличии зависимости между эффективностью лечения и применяемыми дозами ИФН. Они наглядно показывают, что от применения ИФН в дозе 1 млн ЕД 3 раза в неделю следует, безусловно, отказаться.

Побочные эффекты и контроль за лечением

Прежде всего следует подчеркнуть, что дозу ИФН следует подбирать с учетом ее переносимости. У большинства больных лечение сопровождается возникновением гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, мышечные и головные боли), выраженность которого, однако, постепенно уменьшается по мере увеличения продолжительности лечения. Через 2–3 нед

Таблица 70

Эффективность интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от применяемой дозы (по Н.С.Thomas et al., Tokio [1993])

Авторы	Дозы (в млн ЕД 3 раза в неделю)	Частота полной ремиссии (%)	Частота долговременной ремиссии (%)
Высокие			
Realde et al.	6	70	26
Jacyna et al.	5	70	18
Gomez-Rubio et al.	5	40	66
Средние			
Davis et al.	3	38	38
Saracco et al.	3	46	23
Weiland et al.	3	38	19
Causse et al.	3	43	13
Cimino et al.	3	52	30
Низкие			
Davis et al.	1	16	--
DiBisceglie et al.	2	48	10
Saracco et al.	1	45	14
Causse et al.	1	20	3

проявления этого синдрома обычно исчезают окончательно (табл. 71). Стыми побочными эффектами являются утомляемость, повышенная возбудимость, частичная алопеция, похудание, эритема, зуд в месте инъекции, анорексия, а также гематологические изменения (лейкопения и тромбоцитопения) разной выраженности. Тяжелые побочные эффекты, обуславливающие прекращение лечения, встречаются редко. Описаны крайне редкие случаи развития тяжелой депрессии вплоть до суицидальных попыток. Хорошо известны изменения щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом), которые при применении ИФН- α возникают у 5% больных (в основном у женщин). Риск развития данного осложнения часто можно предсказать еще до начала лечения на основании обнаружения антител к тиреоглобулину или антитиреопероксидазной активности в сыворотке, отражающих скрыто протекающий предшествующий тиреоидит. Похудание и утомляемость — частые побочные эффекты интерферонотерапии должны натолкнуть врача на мысль и о возможном возникновении побочных изменений функции щитовидной железы. В таких случаях целесообразно контролировать (с интервалом 2 мес) уровень ТТГ в сыворотке.

На фоне терапии ИФН- α могут обостряться предшествовавшие аутоиммунные заболевания: аутоиммунный гепатит (проявляющийся повышением уровня ГПТ!), идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, а также сахарный диабет.

Таким образом, перед началом интерферонотерапии следует оценить не только функциональные показатели печени и почек, но и состояние щитовидной железы.

С целью контроля за проводимой интерферонотерапией немецкая консультативная комиссия рекомендует через каждые 4 нед проводить клиническое обследование больных с определением активности трансаминаз, уровня лейкоцитов и других гематологических показателей (в течение 1

Таблица

Остро возникающие побочные эффекты интерферонотерапии

Побочные эффекты	Частота (%)
«Гриппоподобный» синдром	>90
Лихорадка	>90
Озноб	60
Мышечные боли	50
Головные боли	40
Боли в суставах	15
Гипо- и гипертензивные реакции	5–15
Тошнота и рвота	20
Лейкопения	69
Тромбоцитопения	42

Примечание. Эти побочные проявления возникают в первые часы (дни) после начала лечения. Они хорошо купируются симптоматическими лекарственными средствами и редко требуют прекращения лечения. Зависимость частоты побочных эффектов от дозы ИФН- α подтверждена.

месяца лечения через каждые 2 нед). Каждые 3 мес исследуют функциональное состояние щитовидной железы.

Выраженность гриппоподобных проявлений, часто возникающих в начальный период интерферонотерапии, можно смягчить с помощью приема 1 г парацетамола перед каждой инъекцией и 1–2 г парацетамола через 1 сут после инъекции. Мы рекомендуем введение ИФН в вечернее время (в брюшную стенку или верхнюю часть бедра), чтобы часть побочных эффектов пришлась на период сна.

Оценивая результаты длительной интерферонотерапии, можно заключить, что большинство больных все же переносят препарат на удивление хорошо. В некоторых случаях, правда, приходится на короткое время уменьшать дозу препарата или увеличивать интервалы между его введениями. Преждевременное прекращение лечения оказывается необходимым в 5–10% случаев и обусловлено появлением резко выраженной общей слабости, нарушениями функционального состояния щитовидной железы или, к чему следует относиться со всей серьезностью, развитием депрессивных реакций. Некоторые больные жалуются на усиленное выпадение волос. Поскольку нормальный рост волос восстанавливается после окончания лечения, этот побочный эффект не должен служить основанием для преждевременного прекращения терапии, если она дает хороший эффект. Часто отмечаются локальные реакции в месте введения ИФН, которые также не следует рассматривать как повод для изменения дозы препарата. Напротив, возникновение лейкопении ($< 2000/\text{мкл}$) и тромбоцитопении ($< 50\ 000$) требует прекращения терапии ИФН.

Несмотря на возможность побочных эффектов, интерферонотерапия в целом вполне безопасна. Ретроспективный анализ, включавший 11 000 пациентов, выявил 5 смертных случаев, при применении ИФН. У 4 умерших больных диагностировался цирроз печени; 3 из них умерли от печеночной недостаточности, 1 пациент — от сепсиса

Есть ли смысл в случаях эффективности терапии продолжать ее более 1 года?

В первых исследованиях, посвященных интерферонотерапии и проведенных более 10 лет назад, использовались низкие дозы препарата, а продолжительность лечения была незначительной (3 мес). В дальнейшем дозы ИФН (по крайней мере начальные) были повышены, а продолжительность терапии возросла. Указанная стратегия основывалась на том предположении, что более высокая начальная доза ИФН повысит вероятность ответа на лечение, а более длительное применение препарата позволит снизить частоту рецидивов.

Это предположение полностью подтвердилось. Опыт показал, что увеличение продолжительности лечения снижает частоту рецидивов.

В свою очередь применение ИФН в более высокой начальной дозе приводит к улучшению непосредственного ответа на терапию, но не увеличивает продолжительность эффекта. Таким образом, сочетание более высокой начальной дозы и увеличение продолжительности терапии обеспечивает наилучшие результаты. Само собой разумеется, что при этом возрастают также частота побочных эффектов и стоимость лечения. В настоящее время

большинство гепатологов полагают, что минимальная продолжительность интерферонотерапии должна составлять не менее 1 года.

Каких результатов можно ожидать от применения ИФН в виде монотерапии?

Результаты применения ИФН α в одной из работ представлены на рис. 54. Они показывают, что первоначальный хороший эффект (у 60% больных) сопровождается в последующем рецидивом заболевания у значительной части пациентов.

В какие сроки возникает рецидив заболевания?

Из приведенных на рис. 55 данных видно, что опасность возникновения рецидивов заболевания после первоначального хорошего эффекта интерферонотерапии оказывается наиболее высокой через 6 мес после окончания лечения. После этого вероятность рецидивов существенно снижается.

Как уже говорилось выше, длительное течение хронического гепатита С является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении хорошего ответа на терапию ИФН- α . Все же у некоторых больных эффект лечения ИФН достигается и при этом отрицательном факторе. К сожалению, высокая частота рецидивов после окончания лечения свойственна именно данной категории пациентов (рис. 56).

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что нормализация уровня трансаминаз (самое позднее через 3 мес) указывает на исчезновение вируса из крови и эффективность лечения, которое в таких случаях следует продолжить. Отсутствие эффекта в эти сроки должно служить основанием для прекращения терапии. Вопрос о том, можно ли в подобной ситуации как-то изменить схему лечения и назначить, например, комбинированную терапию (см. ниже), еще не нашел однозначного решения (рис. 57).

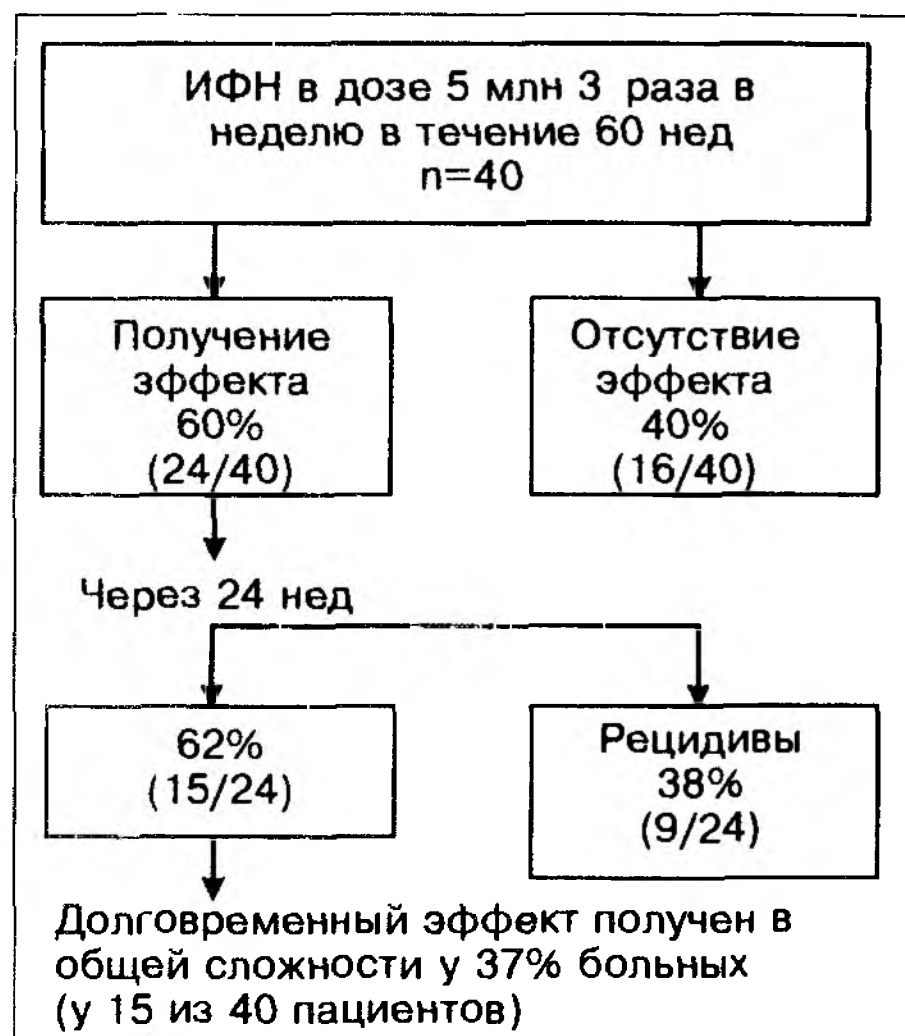


Рис. 54. Отдаленные результаты применения ИФН у больных хроническим гепатитом С (по O.Reichard et al. — Hepatology. — 1994 — Vol. 19 — P. 280)

12.4.5.3. ПРОВЕДЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У СЛОЖНЫХ БОЛЬНЫХ

Больные с иммуносупрессией

Это пациенты с хронической почечной недостаточностью (находящиеся на гемодиализе), перенесшие трансплантацию печени, больные со СПИДом. Лечение таких пациентов сопряжено с рядом проблем и обычно бывает малоэффективным.

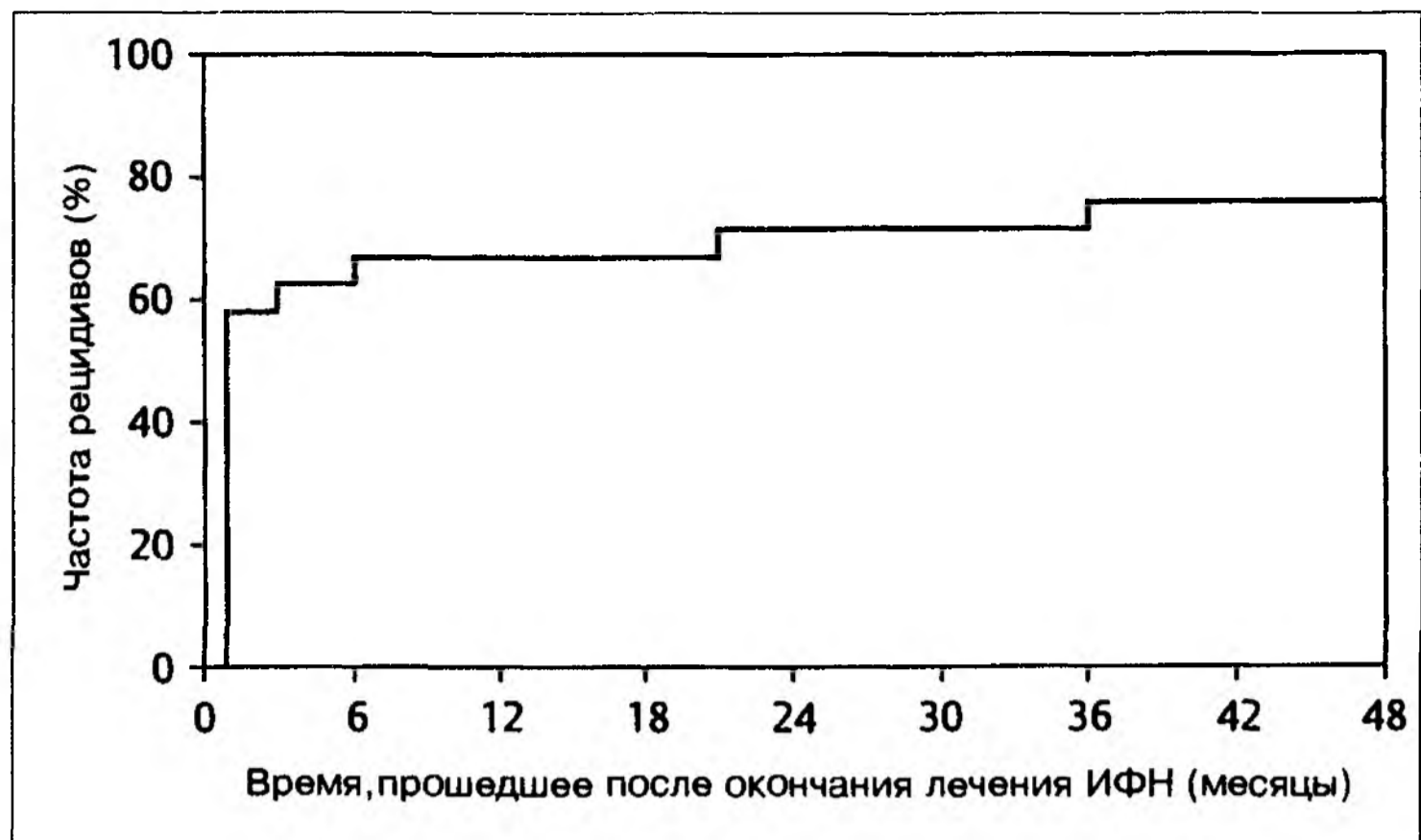


Рис. 55. Частота рецидивов заболевания в зависимости от времени, прошедшего после первоначального полного ответа на терапию ИФН- α (общая вероятность рецидивов по Каплану-Майеру (по M.P. Berger Liver. — 1994 — Vol. 14 — P. 157)

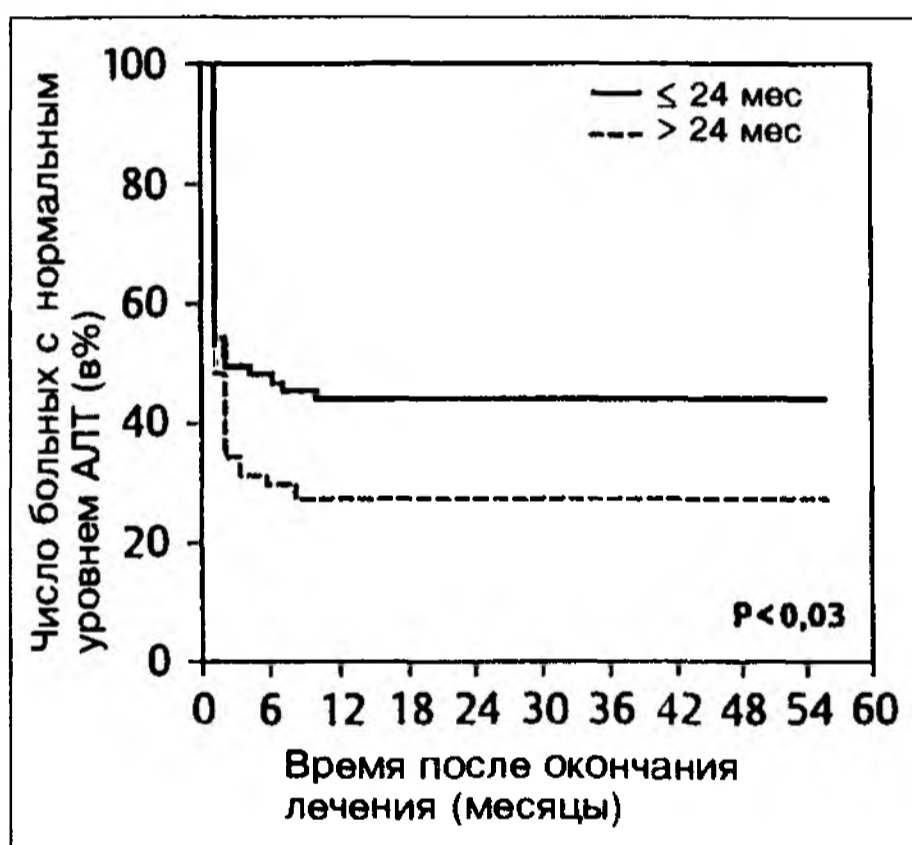


Рис. 56. Сравнительная частота рецидивов после первоначального хорошего ответа на терапию ИФН у больных с непродолжительным (менее 24 мес) и длительным (более 24 мес) течением заболевания к моменту назначения ИФН (по A. Craxi et al. Dig. Dis. Sci. — 1996 — Vol. 41 — S 86–92)

Более чем у половины больных с хронической *почечной недостаточностью*, находящихся на гемодиализе, при проведении терапии ИФН- α в дозе 5 млн. ЕД 3 раза в неделю удается устранить вирусемию. Однако выраженность побочных эффектов оказывается при этом очень значительной. Так, из 37 таких больных, получавших ИФН, у 14 пришлось прекратить лечение, причем у 6 проявления токсичности были резко выраженными.

Результаты неконтролируемого исследования эффективности ИФН- α в дозе 3 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес у 19 больных, находившихся на гемодиализе, показали первоначальный хороший ответ на интерферонотерапию в 57% случаев, причем у 20% больных сохранялся долговременный эффект и уменьшалась выраженность гистологических изменений печени. Переносимость ИФН больными в этом исследовании была хорошей. Необходимость прекращения лечения возникла лишь у 1 пациента.

Таким образом, ситуация применения ИФН у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, пока остается неясной. Возможно, вопрос о целесообразности лечения ИФН следует ставить прежде всего у тех больных, находящихся на гемодиализе, которые рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию почек, поскольку последующая иммуносупрессивная терапия может привести к ухудшению функционального состояния печени.

Интерферонотерапия при инфекции ВГС у больных, перенесших *трансплантацию органов*, редко бывает эффективной. Ее проведение в таких случаях таит в себе опасность развития острых или хронических реакций отторжения.

В настоящее время проводится клиническое изучение эффективности применения ИФН при *коинфекции ВГС и ВИЧ* и нормальном числе CD4-клеток (особенно в аспекте увеличения ожидаемой продолжительности жизни при использовании современных высокоэффективных комбинированных методов лечения ВИЧ-инфекции). Развернутая стадия СПИ-Да служит противопоказанием к интерферонотерапии.

Особенности интерферонотерапии у детей

Опубликовано очень небольшое число работ о применении ИФН- α у детей. Как известно, американская согласительная конференция в своих рекомендациях по проведению интерферонотерапии определила возраст больных в пределах от 18 до 60 лет, исключив, таким образом, детей.

Немногочисленные исследования по данной проблеме показывают, что результаты интерферонотерапии у детей могут быть аналогичными таковым у взрослых. Правда, остается недостаточно изученным риск побочного действия препарата у детей, в частности, влияние интерферонотерапии на их рост.

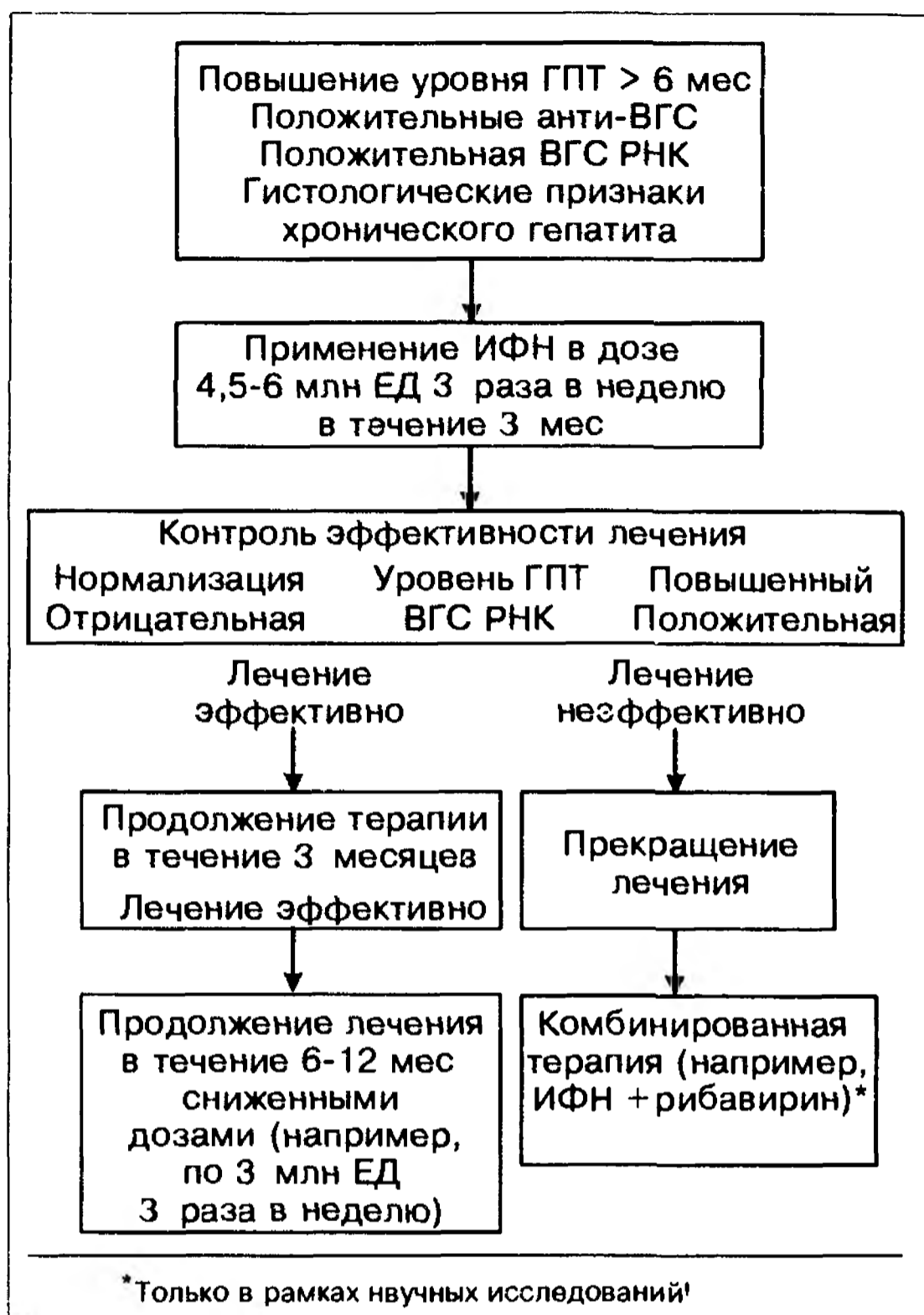


Рис. 57. Алгоритм применения ИФН при хроническом гепатите С (по Н.Е. Blum, J. Riesenack, E. Walter, DMW. — 1996 — Vol. 121 — P. 1447)

Применение ИФН у пациентов с алкоголизмом и наркоманией

Наркоманию считают противопоказанием для интерферонотерапии. Продолжительность абстиненции у таких пациентов должна быть не менее 12 мес. Больные, принимающие метадон, за редким исключением также не считаются подходящими кандидатами для лечения ИФН, поскольку у них есть другой вид наркомании (часто политоксикомания).

Злоупотребление алкоголем в равной мере служит противопоказанием для назначения ИФН. Продолжительность воздержания от приема алкоголя у таких больных должна быть не менее 6 мес.

Интерферонотерапия при внепеченочных проявлениях инфекции ВГС

Применение ВГС при внепеченочных проявлениях хронической инфекции ВГС (гломерулонефрит и криоглобулинемия) может оказаться эффективным. Правда, оптимальные дозы препарата и продолжительность лечения в таких случаях еще не определены. Можно лишь эмпирически рекомендовать лечение ИФН- α в начальной дозе 5–6 млн ЕД 3 раза в неделю с последующей оценкой его эффективности и решением вопроса о продолжении терапии или отмене препарата. Частота рецидивов остается высокой, что ставит под сомнение возможность получения долговременного эффекта.

Опыт применения ИФН у больных поздней кожной порфирией еще не накоплен, так что ведущие позиции в лечении таких больных сохраняет кровопускание.

Интерферонотерапия у больных циррозом печени и риск развития ГЦК

Компенсированный цирроз печени рассматривается как относительное (а декомпенсированный цирроз, т.е. стадия С по Чайльду — как абсолютное) противопоказание для применения ИФН. Мы обычно не рекомендуем проводить лечение ИФН у больных циррозом печени, поскольку его смысл (предупреждение цирроза печени) при этом утрачивается. Результаты немногочисленных исследований по возможному снижению риска возникновения ГЦК у больных циррозом печени, получающих интерферонотерапию, не однозначны и не дают основания рекомендовать ее таким больным.

Кроме того, существенную проблему представляют собой побочные эффекты интерферонотерапии у больных циррозом печени. У этих больных имеется опасность возникновения (часто скрытой) септикопиемии, в связи с чем некоторые гепатологи даже рекомендуют одновременно назначать таким пациентам с профилактической целью антибиотики. Прежде чем предпринять попытку интерферонотерапии у больных циррозом печени класса А-В по Чайльду, целесообразно установить контакт к какому-либо гепатологическим центром.

В настоящее время появились первые указания на то, что интерферонотерапия может занимать определенное место и в лечении больных компенсированным ВГС-положительным циррозом печени.

Наблюдения за больными хроническим гепатитом и циррозом печени показывают (рис 58), что регенеративная активность, оцениваемая по

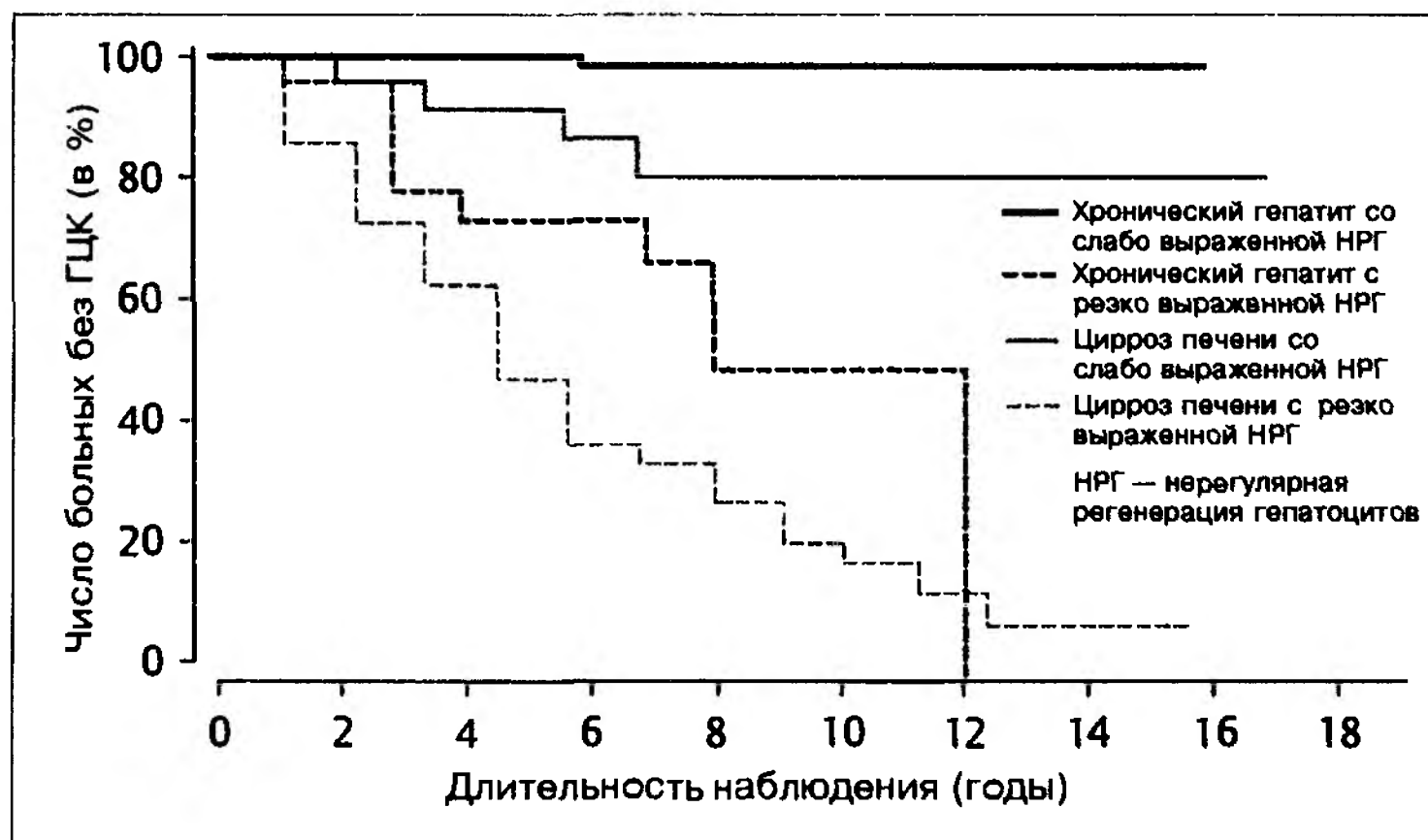


Рис. 58. Риск развития ГЦК при хроническом гепатите С и циррозе печени (по M. Shibata et al — Lancet — 1998 — Vol. 351 — 1773)

выраженности некроза, является существенным прогностическим фактором возникновения ГЦК. При циррозе печени и хроническом активном гепатите с резко выраженной нерегулярной регенерацией гепатоцитов (НРГ) риск развития ГЦК при наблюдении за больными на протяжении 10 лет оказался выше, чем при хроническом гепатите и циррозе печени со слабо выраженной НРГ (см. рис.58).

Из двух недавно опубликованных работ следует, что при дифференцированной оценке относительный риск ГЦК у больных, получавших интерферон, ниже, чем у нелеченых пациентов (рис. 59 и табл. 72). Это относится в первую очередь к анти-НВс-отрицательным больным с инфекцией ВГС, у которых частота ГЦК за один и тот же период составила без лечения около 20%, а при предшествующей терапии ИФН около 5%.

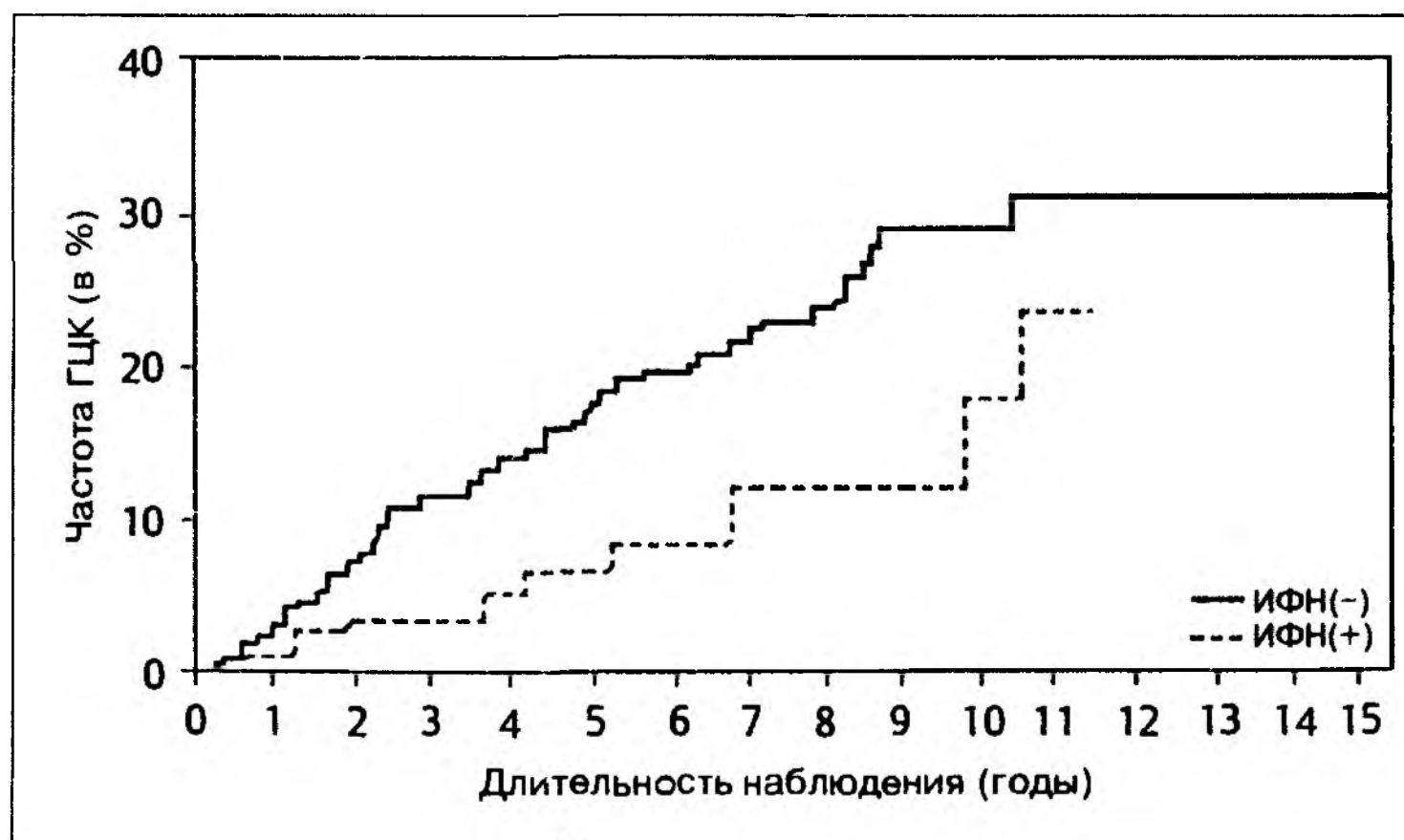


Рис. 59. Частота развития ГЦК у больных с циррозом печени, вызванным ВГВ, получавших терапию интерфероном и не получавших ее (по K Ikeda et al — Cancer. — 1998 — Vol 82 — P 827—835)

Относительный риск развития ГЦК

Анти-ВГС-положительные больные	Число больных с развившейся ГЦК				Относительный риск (95%ДИ)	
	Получавшие ИФН		Не получавшие ИФН			
Всего	19/201	9,5%	47/250	18,8%		
Анти-НВс-отрицательные	6/116	5,2%	26/129	20,1%	6,28	1,65–24,0
Анти-НВс-положительные	13/85	15%	21/121	17	1,53	0,43–5,46

Все же из этих первых и очень важных работ еще преждевременно делать вывод о том, что больные компенсированным циррозом печени подлежат длительной интерферонотерапии с целью профилактики развития ГЦК.

Как уже подчеркивалось, наряду с возникновением ГЦК больные с манифестными формами цирроза печени особенно подвержены вторичным инфекциям, к которым, в частности, относится и инфекция ВГА.

Данные, представленные в табл. 73, показывают, что больные хроническим гепатитом В или С по сравнению со здоровыми лицами часто отвечают на вакцинацию против гепатита А (частота сероконверсии превышает 90%).

Поскольку известно, что инфекция ВГА у больных ВГС-положительным циррозом печени может приобретать фульминантное течение, с целью профилактики этого осложнения целесообразно своевременно вакцинировать пациентов с хроническим вирусным гепатитом С против вирусного гепатита А.

Тактика лечения при отсутствии ответа на терапию ИФН

Как уже говорилось выше, самое позднее через 3 мес от начала лечения проводится оценка его эффективности. Дальнейшая тактика лечения больных,

Таблица 73

Профилактика гепатита А у больных хроническим гепатитом.
Частота анти-ВГА-сероконверсии
(по E.V.Keeffe et al. — *Hepatology*. — 1998 — Vol. 27 — P. 881–886)

Группы	Длительность (месяцы)	(n)	Частота сероконверсии (%)
Здоровые взрослые	1	185	93
	7	167	98
Больные хроническим гепатитом В	1	43	84
	7	44	98
Больные хроническим гепатитом С	1	99	74
	7	87	94
Другие	1	65	83
	7	63	95

Концентрация анти-ВГА у женщин оказалась в целом выше, чем у мужчин

которые к этому моменту не ответили на стандартную терапию ИФН- α , еще не разработана. Повышение дозы ИФН (например, до 8 млн или даже до 10 млн ЕД 3 раза в неделю) не приносит большой пользы и, кроме того, чревато увеличением частоты побочных эффектов.

Такое лечение, иногда в очень высоких дозах (10 млн ЕД ИФН- α), может вызвать очень быстрый клиренс ВГС. Только что опубликованное исследование на материале 11 пациентов, не ответивших на первоначальное лечение, показало значительное уменьшение виремии у многих больных уже в течение первых 2 дней (!). У пациентов с последующим долговременным эффектом снижение виремии в первый день лечения было достоверно более выраженным, нежели у больных без долговременного эффекта. Все 3 больных с длительным эффектом лечения оказались ВГС-РНК-отрицательными уже через 2 нед лечения высокими дозами ИФН. У 3 из 11 больных, первично не отвечавших на терапию ИФН, эта агрессивная тактика лечения привела к длительному терапевтическому эффекту.

В настоящее время проводятся крупные исследования, чтобы оценить в перспективе возможность применения в таких ситуациях высоких (ежедневных?) доз ИФН в комбинации с рибавирином и/или использования тройной комбинации (ИФН- α + рибавирин + амантадин).

Другой возможностью лечения больных, не отвечающих на терапию ИФН, является комбинированная терапия с назначением ИФН и рибавирина после кровопусканий. Результаты этого лечения более подробно освещены ниже.

Лечение больных, у которых на фоне интерферонотерапии возникает рецидив

При лечении больных, у которых на фоне интерферонотерапии развивается рецидив, можно повысить дозу ИФН. Как правило, это позволяет вновь достичь ремиссии заболевания, но необходимо внимательно следить за побочными эффектами ИФН. В настоящее время продолжают исследования, призванные уточнить, можно ли в таких случаях сохранять прежнюю дозу ИФН, но добавлять к лечению рибавирин (1–1,2 г).

Развитие рецидива на фоне интерферонотерапии (по крайней мере у части больных) связывается в некоторых работах с выработкой антител к ИФН. Таким образом, в указанных ситуациях целесообразно определять антитела к ИФН и при их обнаружении переходить на использование естественного лейкоцитарного ИФН, применение которого разрешено в Германии. Последний, правда, существенно дороже рекомбинантного ИФН.

Дальнейшая тактика при развитии рецидива после окончания интерферонотерапии

Даже при хорошем первоначальном эффекте интерферонотерапии при хроническом гепатите С следует всегда опасаться рецидива заболевания, который в большинстве случаев развивается через 1–5 мес после окончания лечения.

При возникновении рецидива можно вновь прибегнуть к обычной схеме лечения ИФН (см. выше). Мы предлагаем продолжать его в течение 18–24 мес. При этом у 60% пациентов удается достичь повторной ремиссии заболевания,

которая, однако, редко оказывается длительной. Обнадеживающими выглядят результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного недавно у 350 больных с рецидивом заболевания после интерферонотерапии. Установлено, что комбинация ИФН- α -2b и рибавирина в 10 раз эффективнее (в отношении длительного влияния на вирусную нагрузку) монотерапии ИФН. Этот эффект сопровождается и уменьшением выраженности гистологических изменений. Применение комбинации рибавирина и ИФН- α -2b для лечения рецидивов хронического гепатита С уже разрешено в США (например, в виде препарата под торговым названием «ребетрон»).

12.4.5.4. РИБАВИРИН

Рибавирин представляет собой аналог пурина, имеющий значительное сходство по структуре с естественным гуанозином. Рибавирин вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Рибавирин накапливается в печени, где фосфорилируется в свою активную форму. Рибавирин оказывает виростатическое действие в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Остается неясным механизм действия препарата при инфекции ВГС. Рибавирин не ведет сам по себе к существенному снижению вирусной нагрузки, как предполагалось раньше. Препарату приписывается иммуномодулирующее или даже иммуносупрессивное действие.

Сначала рибавирин применяли при хроническом гепатите С в виде монотерапии. 10 пациентов получали такое лечение в течение 3 мес. Уровень трансаминаз на фоне терапии снижался почти у всех больных, снова возрастал после ее окончания. Концентрация ВГС-РНК в сыворотке не изменялась. Именно это несоответствие между персистирующим высоким титром вируса, с одной стороны, и нормализацией уровня ГПТ и частичным улучшением гистологической картины печени — с другой, дало основание рассматривать рибавирин как препарат не с виростатическим, а с иммуномодулирующим механизмом действия.

Первое пилотное исследование было дополнено тремя рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, проводившимися в течение 12 мес и показавшими отсутствие элиминации вируса. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата. Лишь в 10–15% случаев потребовалось снижение дозы из-за развития гемолиза. Среди других побочных эффектов рибавирина наблюдались утомляемость, депрессия, головокружение, тошнота и зуд. Особое внимание при лечении рибавирином следует уделять возможности возникновения гемолиза. Гемолиз ведет к увеличению концентрации железа, в том числе и к его повышенному содержанию в клетках печени. В свою очередь высокая концентрация железа в гепатоцитах способствует прогрессированию фиброза и, кроме того, отрицательно сказывается на эффективности интерферонотерапии, что может иметь значение при комбинированном лечении.

Чтобы избежать риска возникновения данного осложнения (пусть даже и не очень высокого), некоторые авторы перед назначением комбинации рибавирина и ИФН проводят кровопускание, причем в первую очередь у

больных с первоначально высокой концентрацией ферритина (не коррелирующей с гистологической картиной заболевания!) (см. ниже).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что монотерапия рибавирином, даже достаточно длительная, не приводит к элиминации вируса. Это обуславливает необходимость назначения комбинированной терапии (рибавирин + ИФН- α) (см. ниже).

12.4.5.5 КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИФН И РИБАВИРИНОМ

Комбинация двух противовирусных препаратов при инфекции, вызванной РНК-содержащим вирусом, ставит своей целью повышение эффективности терапии и преодоление резистентности к лекарственным средствам.

При этом возникают многочисленные вопросы, обусловленные конкретной ситуацией, в которой назначается указанная комбинация.

Каковы результаты комбинированного применения ИФН и рибавирина у больных, у которых не проводилась предварительная монотерапия ИФН?

По этому вопросу в литературе опубликованы данные нескольких работ. Исследования итальянских авторов, проведенные у 45 больных, показали частоту биохимической ремиссии, равную 60% при монотерапии ИФН и 67% при применении комбинации ИФН и рибавирина. Длительная биохимическая ремиссия сохранялась у 13% больных после монотерапии и у 47% при использовании интерферона и рибавирина.

Эффективность комбинированной терапии подтверждена исследованием, выполненным в Тайване.

При хроническом гепатите С спустя 2 года после проведенного в течение 24 нед лечения интерфероном длительная ремиссия сохранилась у 6% больных, а после лечения ИФН в комбинации с рибавирином — у 43% пациентов (высокая статистическая достоверность различий).

Недавно были опубликованы результаты первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 100 пациентов, у которых предварительно не проводилось лечение ИФН. В течение 24 нед 50 больных получали ИФН- α -2b в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1–1,2 г/сут, а 50 пациентов — в комбинации с плацебо. Продолжительность последующего наблюдения составляла 24 нед. Обе группы больных к моменту начала лечения не различались по возрасту, полу, способу заражения, гистологической картине печени, уровню ГПТ, генотипу и концентрации ВГС-РНК. Через 24 нед лечения биохимическая ремиссия была достигнута у 66% больных, получавших комбинированное лечение, и у 56% пациентов, у которых проводилась монотерапия (различия не были статистически достоверными). Однако спустя 24 нед после окончания лечения биохимическая ремиссия сохранялась в первой группе в 44% случаев (вирологическая ремиссия у 34% пациентов), а во второй группе — в 20% случаев (вирологическая ремиссия у 18% больных) (табл. 74). Различия частоты отдаленной вирологической ремиссии у больных, получавших монотерапию ИФН, и пациентов, получавших комбинированное лечение, оказались статистически достоверными. В то же время побочные эффекты (в первую очередь анемия, слабость и депрессия) достоверно чаще встречались при

**Сравнительные результаты эффективности применения ИФН и ИФН
в комбинации с рибавирином у больных хроническим гепатитом С
(по O.Reichard et al. — Lancet. — 1998 — Vol. 351 — P. 83–87)**

	ИФН + рибавирин	ИФН	р
Ремиссия после окончания 24-недельного лечения			
Биохимическая	33/50 (66%)	28/50 (56%)	0,41
Вирологическая	26/50 (52%)	26/50 (52%)	1,00
Стойкая ремиссия			
Биохимическая	22/50 (44%)	12/50 (24%)	0,057
Вирологическая	18/50 (36%)	9/50 (18%)	0,047

комбинированной терапии. У 16 из 50 больных, получавших комбинированное лечение, это снижения дозы препарата (при монотерапии такая необходимость возникла лишь у 6 больных).

В заключение можно сказать, что оценка первых результатов комбинированной противовирусной терапии у больных, предварительно не получавших ИФН, показывает ее преимущество по сравнению с монотерапией. Эти различия становятся особенно заметными в случаях неблагоприятной исходной ситуации, в частности, при высокой вирусемии (табл. 75). Однако у некоторых больных, с высокой вероятностью может оказаться эффективной и монотерапия ИФН (например, пациенты молодого возраста, с коротким анамнезом заболевания, без цирроза печени и сопутствующего ожирения, с нормальным уровнем γ -ГТ). Таким образом, монотерапия ИФН в повседневной клинической практике во многих случаях остается целесообразной.

В США с июня 1998 г. официально разрешено применение рибавирина в комбинации с ИФН для лечения больных с рецидивами хронического гепатита С, возникающими после предшествующей терапии ИФН. Предполагают, что в Германии разрешение на применение рибавирина для лечения хронического гепатита С будет дано в начале 1999 г. Пока мы придерживаемся следующего правила: лишь в тех ситуациях, когда отсутствует ожидаемый эффект, а пациент настаивает на продолжении лечения, можно в индивидуальном порядке в рамках так называемого пробного лечения, взвесив все за и против, объяснив больному риск и вероятность побочных эффектов и получив его согласие, провести комбинированную терапию. В табл. 76 обобщаются результаты трех сравнительных исследований по оценке эффективности монотерапии ИФН и комбинированной терапии у больных гепатитом С, не получавших предварительного лечения. Все они однозначно свидетельствуют о преимуществе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ИФН.

Уже опубликованы первые результаты международного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, в котором принимала участие и наша клиника (табл. 77).

Таблица 75

Отдаленные результаты монотерапии ИФН и комбинированной терапии (ИФН + рибавирина) у больных хроническим гепатитом С (через 24 нед после окончания лечения) в зависимости от степени вирусемии

Степень вирусемии (в эквивалентах генома/мл)	Длительный эффект лечения		
	ИФН + рибавирин	ИФН	p
Высокая $>3 \times 10^6$	12/29	1/26	0,009
Низкая $<3 \times 10^6$	6/21	8/24	не достоверны

Таблица 76

Сравнительная эффективность применения ИФН и интерферона в комбинации с рибавирином при лечении больных хроническим гепатитом С, не получавших предварительную терапию интерфероном. Обобщенные данные трех исследований (по J. Brown et al. — *Lancet*. — 1998 — Vol. 351 — P. 78–79)

Число больных	Положительный эффект к моменту окончания лечения (в %)				Стойкий эффект (в %)			
	ИФН + рибавирин		ИФН		ИФН + рибавирин		ИФН	
	ГПТ		ГПТ		ГПТ		ГПТ	
50:50	66	(52)	56	(52)	44	(36)	24	(18)
15:15	67	(60)	60	(53)	47	(47)	13	(7)
21:19	76	(90)	37	(42)	43	(43)	11	(6)

Цифры в скобках отражают частоту вирусологической ремиссии (отсутствие ВГС-РНК)

Таблица 77

Результаты лечения больных хроническим гепатитом С
(по Th. Poynard et al. — *Lancet* — 1998 — Vol. 352 — P. 1426–1432)

Вид терапии	Продолжи- тельность (неделн)	Стойкий вирусологический эффект ¹	Прекращение лечения из-за развития побочных эффектов
ИФН в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю	48	19%	13%
ИФН в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю + рибавирин			
в дозе 1000–1200 мг в день	48	43%	19%
ИФН в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю + рибавирин			
в дозе 1000–1200 мг в день	24	35%	8%

¹Через 24 нед после лечения

В исследование включены 800 больных, которые прежде не получали никакого лечения. Пациенты были распределены на 3 группы: больные, получавшие интрон А в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут в течение 48 нед; пациенты, получавшие ИФН- α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут в течение 24 нед; больные, получавшие монотерапию ИФН- α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в день в течение 48 нед.

Лечение считали эффективным, если через 24 нед результаты определения ВГС-РНК были отрицательными.

После завершения лечения контрольные исследования проводились через 4, 8, 12 и 24 нед.

Прежде всего результаты исследования показали, что прогностическими факторами благоприятного ответа на лечение являются генотип вируса (отличный от генотипа 1b), низкая вирусемия (менее 2 млн эквивалентов генома/мл), молодой возраст (моложе 40 лет), стадия незначительного фибрирования и женский пол.

Во-вторых, полученные результаты позволили прийти к заключению, что длительный вирусологический эффект (исчезновение ВГС-РНК) наблюдается при комбинированном лечении (вне зависимости от его длительности) достоверно чаще, чем при монотерапии. Так, длительный вирусологический эффект был достигнут через 24 нед лечения у 43% пациентов 1-й группы, 35% больных 2-й группы и 19% пациентов 3-й группы. Аналогичной оказалась частота биохимического ответа, определявшегося по нормализации уровня трансаминаз (50% в 1-й группе, 39% во 2-й 24% в 3-й).

У 68% больных удалось сравнить данные гистологического исследования до начала терапии и после ее завершения. Наиболее выраженная положительная динамика гистологических изменений была у больных, получавших комбинированное лечение в течение 48 нед.

Превосходство комбинированной терапии, проводимой в течение 48 нед, отмечалось прежде всего у больных, имевших менее 3 благоприятных прогностических факторов.

Что можно сказать о побочных эффектах такого лечения?

Большинство побочных эффектов как при монотерапии, так и при комбинированном лечении были незначительно или умеренно выраженными. При комбинированной терапии чаще встречались одышка, явления фарингита, кожная сыпь, тошнота и похудание. Эти симптомы, однако, не требовали прекращения лечения.

Все же в 7–10% случаев оказалось необходимым снижение дозы препаратов. В табл. 53 представлена сравнительная частота случаев преждевременного прекращения лечения в различных группах.

В заключение следует еще раз отметить, что частота стойкого вирусологического эффекта при комбинированной терапии в течение 48 нед (43%) существенно превышает таковую при монотерапии ИФН- α аналогичной продолжительности (19%). Кроме того, как уже говорилось, комбинированное лечение оказывается более эффективным, если продолжается не 24 нед, а 48 нед (частота ответа на терапию, по данным вирусологических исследований, составляет соответственно 35 и 43%).

В этой работе было также подтверждено значение благоприятных прогностических факторов, к которым можно отнести вид генотипа (II или III), низкую вирусную нагрузку, отсутствие цирроза печени (в этом исследовании он выявлялся только у 4% пациентов), слабую выраженность фиброзирования.

Таким образом, эти данные показывают, что в будущем при лечении первичных больных хроническим гепатитом С комбинированная терапия ИФН и рибавирином при условии тщательного наблюдения за нередкими побочными эффектами может заменить монотерапию ИФН.

Насколько эффективно комбинированное лечение ИФН и рибавирином у больных, не отвечающих на первоначальную терапию ИФН?

Как уже отмечалось выше, для больных, которые не отвечают на первоначальную терапию ИФН, не существует какой-либо отработанной схемы дальнейшего лечения. Полученные к настоящему времени результаты применения комбинации ИФН и рибавирина у пациентов этой группы скорее разочаровывают, поскольку стойкая нормализация уровня ГПТ и вирусологическая ремиссия через 6 мес после окончания лечения наблюдаются только у каждого 7-го больного (рис. 60). Для того чтобы сделать окончательные выводы, необходимо подождать завершения других исследований.

Напротив, опубликованные первые данные о результатах применения ИФН- α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 14 мг/(кг·сут) в течение 3 мес у 20 больных в Германии свидетельствуют о том, что хорошего ответа на такое лечение (нормализация уровня ГПТ и исчезновение ВГС-РНК в сыворотке) удастся достичь в 30% случаев.

Насколько эффективно применение комбинации ИФН и рибавирина при возникновении рецидива заболевания?

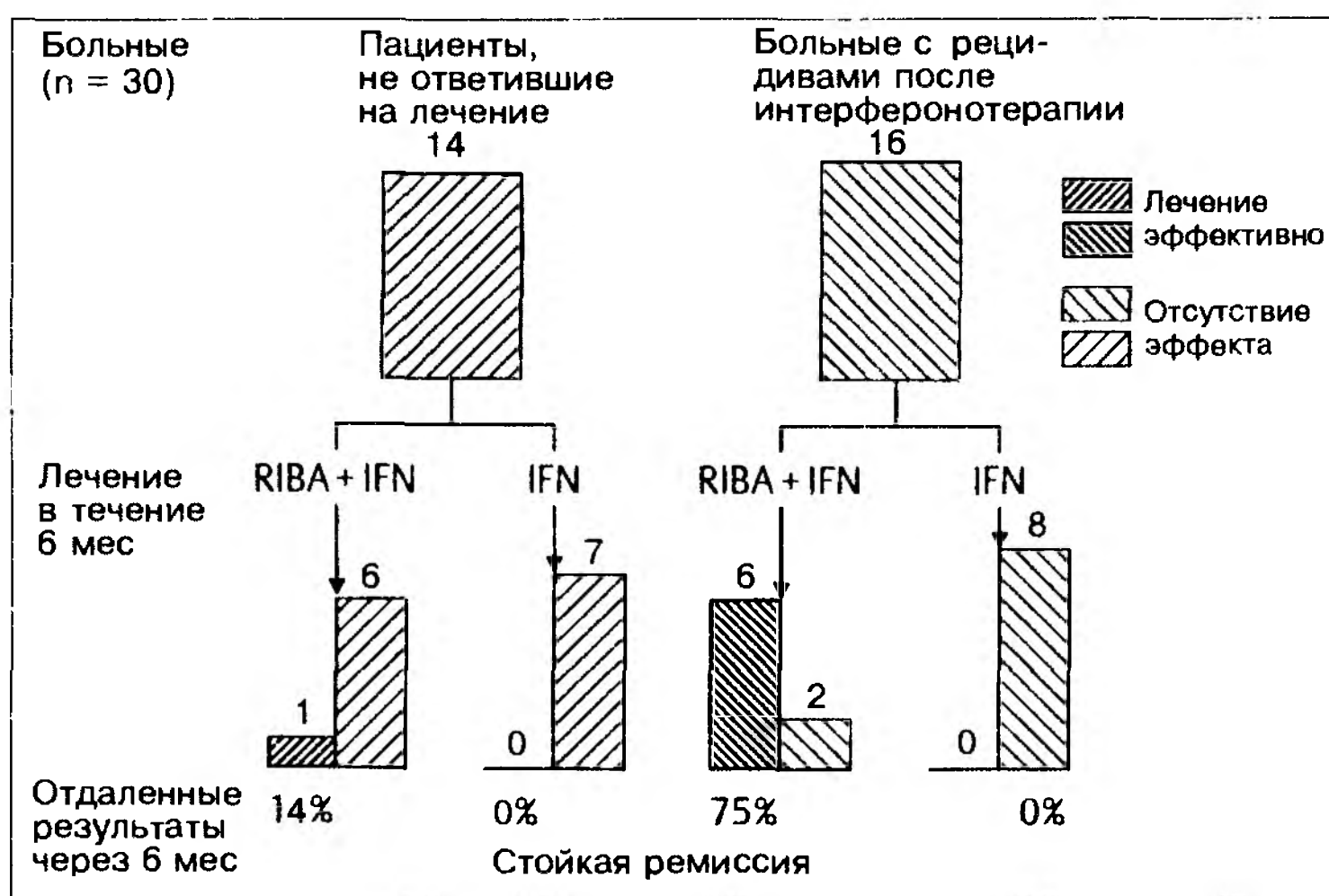


Рис. 60. Результаты применения комбинации рибавирина и ИФН у больных, не отвечавших на первоначальную монотерапию ИФН, а также у пациентов с рецидивами заболевания (по S Brillianti et al — J Hepatol — 1995 — Vol 23 — P 13–16)

Больным с рецидивом заболевания после первоначального ответа на лечение ИФН в настоящее время рекомендуется повторное проведение стандартной монотерапии ИФН (см. выше).

В отличие от разочаровывающих результатов применения комбинированного лечения ИФН и рибавирином у больных с неэффективной предшествующей монотерапией ИФН, комбинированное лечение в случаях рецидивов может оказаться успешным.

У таких больных часто удается не только достичь повторной ремиссии заболевания, но и сделать эту ремиссию более продолжительной по сравнению с ремиссией, получаемой при монотерапии (см. рис. 60).

В заключение следует отметить, что монотерапия рибавирином, как уже говорилось выше, способствует снижению уровня трансаминаз, не позволяет достичь длительной вирусологической ремиссии. Применение рибавирина в комбинации с ИФН может дать многообещающие результаты, особенно у больных с рецидивами заболевания и у прежде не лечившихся ИФН, но имеющих неблагоприятные прогностические критерии монотерапии ИФН, связанные с возрастом, гистологической картиной, генотипом, а также (в первую очередь) со степенью виремии.

По-прежнему неутешительны результаты лечения больных, первично не отвечающих на терапию ИФН. Существование этой категории пациентов делает необходимым поиск новых стратегических возможностей противовирусной терапии. В настоящее время проводится клиническое изучение эффективности терапевтических схем, предусматривающих ежедневное введение ИФН, применение комбинации ИФН и рибавирина, а также «тройной» терапии, включающей в себя назначение ИФН, рибавирина и амантадина.

12 4 5 6 ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ

К новым лекарственным препаратам, пока еще не прошедшим клиническое испытание, принадлежат блокаторы ферментов, подавляющие активность ферментов, кодированных геном ВГС. В первую очередь это протеаза вируса, кодированная регионом NS3, а также полимераза ВГС, РНК-зависимая РНК-полимераза, кодированная регионом NS5.

Можно надеяться, что применение названных противовирусных агентов (уже играющих заметную роль при другой инфекции, вызываемой также РНК-содержащим вирусом, — ВИЧ), особенно в комбинации с другими препаратами, окажется успешным и при лечении инфекции ВГС.

Достигнут определенный прогресс в изучении физико-химических свойств геликаз — ферментов, ответственных за скручивание двойного геликса во время репликации ДНК и РНК генома. Активность геликазы ВГС-РНК кодируется С-терминальным концом вирусного неструктурного протеина 3 (NS3). В настоящее время частично расшифрована трехмерная структура геликазы ВГС, что является молекулярной основой для создания новых ингибиторов ферментов. Правда, при клиническом применении ингибиторов протеаз нельзя будет исключить развития резистентности, связанной с потенциальными изменениями аминокислотной последовательности протеаз. Кроме того, уже доказано возникновение различных мутаций вирусов,

которые могут способствовать развитию резистентности вирусов. Вероятность возникновения соответствующих мутаций зависит от степени репликации вируса, поэтому их появления следует опасаться тогда, когда не удастся достичь максимальной супрессии репликации вируса.

12.4.5 7 ДРУГИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Тимозин- α

Тимозин- α представляет собой пептид, состоящий из 28 аминокислот и способный модифицировать иммунный ответ *in vitro* и *in vivo*. Пилотное исследование, в котором тимозин- α применялся в течение 6 мес у 10 больных, не смогло подтвердить его эффективности. В последующей работе изучалась целесообразность комбинированного лечения, состоящего из тимозина- α (1 мг 2 раза в день) и лимфобластоидного (L) ИФН (в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю). В исследование были включены 15 больных, из которых 11 не получали предшествующего лечения ИФН, а 4 пациентов не ответили на интерферонотерапию. Лечение проводилось в течение 1 года. После его окончания больные наблюдались на протяжении 6 мес.

Полученные результаты показали, что через 6 мес после начала терапии у 47% больных исчезла виремия. Через 1 год после начала лечения виремия отсутствовала у 11 из 15 пациентов (73%), включая 2 больных, у которых первоначальная терапия ИФН была неэффективной. Через 6 мес после окончания лечения ВГС-РНК не определялась у 6 больных (40%). Таким образом, результаты этого небольшого открытого исследования свидетельствуют о потенциальной целесообразности применения иммуномодуляторов в комбинации с ИФН.

При оценке результатов предполагаемых исследований по применению комбинации ИФН- α и тимозина нужно будет обратить внимание на возможность потенцирования побочных эффектов. При применении ИФН следует по возможности избегать использования всех других лекарственных средств, если они не являются жизненно необходимыми.

Цитокины — интерлейкины

У 16 больных хроническим гепатитом С, у которых, несмотря на терапию ИФН в течение 6 мес в очень высоких дозах (5 млн ЕД ИФН- α в день!), не удалось достичь ремиссии, был применен цитокин GM-CSF (в дозе 500 мкг подкожно 2 раза в неделю). Лечение продолжалось 4 мес. У 5 из 16 больных гепатитом С, первоначально не отвечавших на терапию ИФН, с помощью этого гемопоэтического фактора роста в комбинации с ИФН была достигнута элиминация вируса. Синергический эффект вполне мог быть связан со способностью GM-CSF увеличивать число макрофагов и естественных клеток-киллеров.

Интерлейкин 2 представляет собой гликопротеин, который индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и с помощью усиления продукции ИФН- γ ведет к активации макрофагов.

В настоящее время накоплен очень небольшой опыт применения данного вещества в лечении хронического гепатита С. Опубликованы результаты первого пилотного исследования, эффективности рекомбинантного ИЛ-2 в лечении 33 ВГС-РНК-положительных больных хроническим гепатитом С, получавших 5 дней в неделю ИЛ-2 в различных дозах в течение 3 мес. На фоне лечения отмечалось уменьшение содержания ВГС-РНК в сыворотке. Однако ни у одного больного не было достигнуто элиминации ВГС-РНК из крови. Биохимическая ремиссия (нормализация уровня ГПТ) отмечалась примерно у каждого 4-го больного. При последующем наблюдении лишь у 8% пациентов сохранялась нормальная активность трансаминаз.

Локально (в месте инъекции) у больных наблюдались эритема, отек или индурация кожных покровов. Выраженность этих изменений зависела от применявшейся дозы. Гематологических нарушений на фоне терапии не было.

Интерлейкин 12 (ИЛ-12). Противовирусное действие ИЛ-12 основывается частично на активации ТН1-лимфоцитов и НК-клеток, а также на индукции ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α . Для уточнения противовирусной активности ИЛ-12 его применяли в различных дозах в течение 10 нед у 25 больных хроническим гепатитом С, у которых первичная терапия ИФН была неэффективной. Биохимическая ремиссия на фоне лечения достигнута у 4 из 25 пациентов. Однако после окончания терапии уровень трансаминаз вновь повысился. Ни у одного пациента не отмечено исчезновения ВГС-РНК в крови. Таким образом, это исследование, констатировавшее лишь кратковременное биохимическое улучшение, позволило сделать вывод об отсутствии у ИЛ-12 существенной противовирусной активности при лечении хронического гепатита С.

Амантадин занимает важное место в арсенале лекарственных средств для лечения гриппа. Была предпринята попытка использовать этот препарат (в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 6 мес) в лечении небольшой группы больных хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию ИФН. У 30% больных, получавших амантадин в течение 6 мес, к концу лечения была достигнута биохимическая ремиссия (нормализация уровня ГПТ). У части пациентов отмечалось исчезновение ВГС-РНК в сыворотке, и еще более чем у половины больных снизилась вирусемия. У 1 больного выявлено побочное влияние на сердечно-сосудистую систему. Другие побочные эффекты, не требовавшие снижения дозы препарата, отмечены у 3 пациентов. Отдаленные результаты терапии амантадином пока отсутствуют.

12.4.5.8. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ КОМБИНАЦИИ

Аспирины и нестероидные противовоспалительные препараты

Торможение циклооксигеназы и липоксигеназы с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов ведет к метаболизированию арахидоновой кислоты путем альтернативного расщепления эпоксигеназы. Тем самым усиливается пострецепторный ответ (вторичного мессенджера) на экзогенный ИФН. В начале 90-х годов появились сообщения, что нестероидные противовоспалительные препараты как ингибиторы оксигеназы (рис. 61) могут в положительном плане модулировать пострецепторный ответ

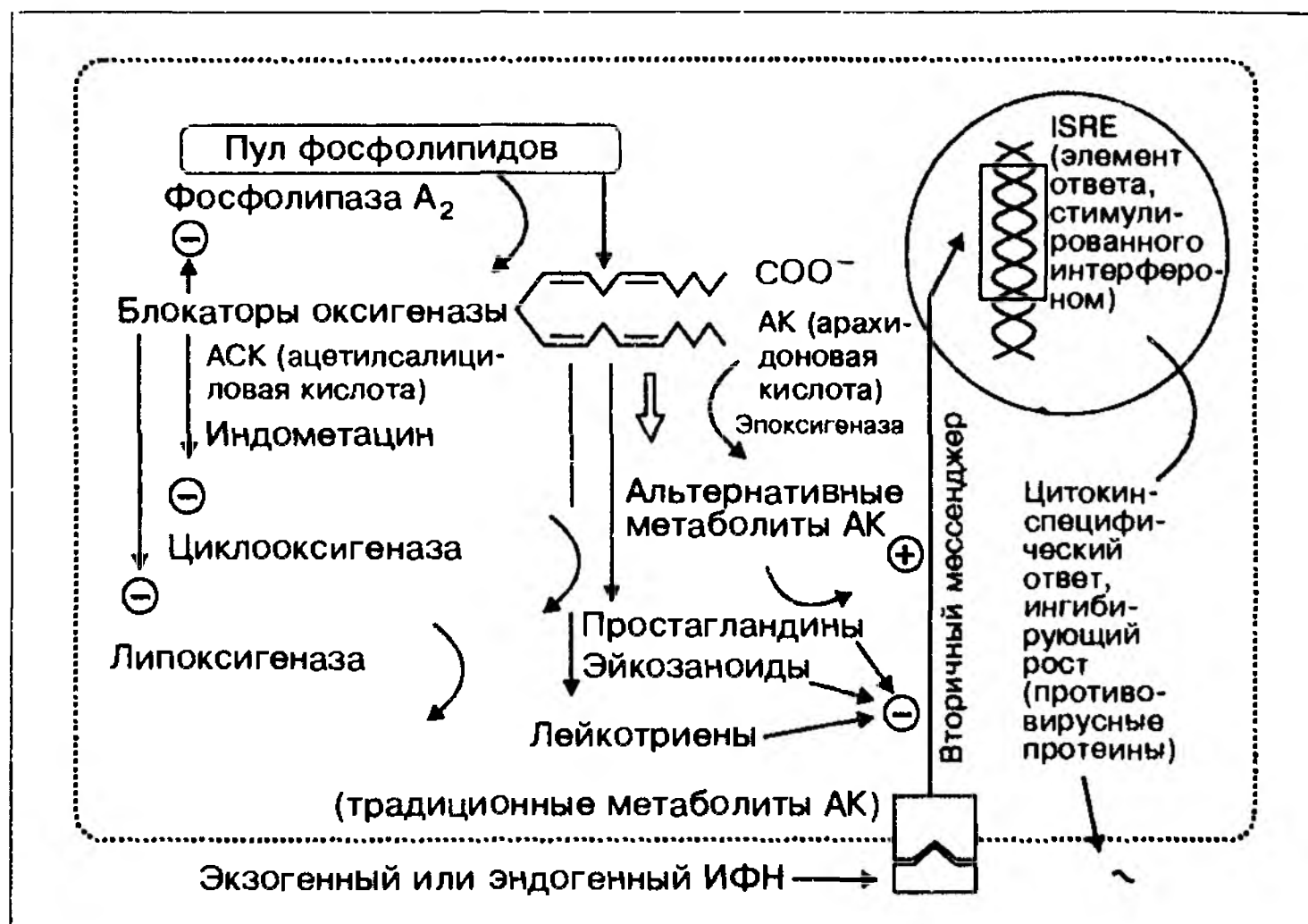


Рис. 61. Торможение циклооксигеназы и липоксигеназы нестероидными противовоспалительными препаратами. В результате метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется с помощью альтернативного расщепления эпоксигеназы, вследствие чего усиливается пострецепторный ответ на экзогенный ИФН (по М. Heiprich, К. Р. Maier, Schweiz. Med. Wschr. — 1995 — Vol. 125 — P. 755–757)

фибробластов на ИФН. Это подтверждается, например, значительным увеличением активности 2',5'-олигоаденилат-синтетазы, являющейся маркером внутриклеточной активности ИФН.

Мы применяли ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100 мг в течение 6 мес в лечении 16 больных хроническим гепатитом С. Нам не удалось выявить каких-либо бросающихся в глаза различий в изменении активности ГПТ больных, которым назначалась ацетилсалициловая кислота, и пациентов, не получавших лечения.

Возможно, определенную роль здесь играет доза препарата, поскольку индометацин и другие ингибиторы липоксигеназы и циклооксигеназы в применявшихся дозах (индометацин в дозе 50 или 75 мг) сильнее тормозили активность фермента, нежели ацетилсалициловая кислота.

В этом плане примечательны исследования по применению кетопрофена у больных, первично не отвечавших на терапию ИФН. В табл. 78 представлены результаты этой работы.

Теноксикам, нестероидный противовоспалительный препарат был применен в комбинации с ИФН- α (в сравнении с монотерапией ИФН- α) в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в лечении 149 больных хроническим гепатитом С без признаков цирроза печени. Больные двух рандомизированных групп получали в течение 6 мес либо ИФН- α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с теноксикамом в дозе 20 мг/сут, либо ИФН- α в той же дозе в комбинации с плацебо. Частота биохимической ремиссии в обеих группах к концу лечения составила соответственно 43 и 49%, частота вирусологической ремиссии — 38 и 43%.

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов у больных вирусным гепатитом С, не отвечавших на терапию ИФН в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 5 мес (по P.Andreone et al. AASLD, Chicago, 1995)

	ИФН (n=14)	ИФН + кетопрофен (n=16)	ИФН + рибавирин (n=14)
Нормальный уровень ГПТ через 6 мес после окончания лечения	7%	19%	21%

Спустя 6 мес отсутствие ВГС-РНК определялось соответственно у 17,5 и 17,2% пациентов.

Независимо от вида проводившегося лечения у больных обеих групп улучшалась гистологическая картина печени. При этом не было ожидавшегося повышения активности фермента (2'5'АК), свидетельствующего о противовирусной активности ИФН.

Таким образом, дополнительное назначение нестероидного противовоспалительного препарата не повысило эффективность терапии ИФН- α у больных хроническим гепатитом С.

Другие лекарственные препараты

Известны многочисленные попытки применения при лечении хронического вирусного гепатита С неспецифических лекарственных средств, т.е. препаратов, не оказывающих первичного противовирусного действия.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) (одно из коммерческих названий препарата — «урсофальк») широко используется в гепатологии, в частности, при лечении холестатических заболеваний печени. Проведены небольшие пилотные исследования, в которых УДХК применялась у больных хроническим гепатитом С в комбинации с ИФН- α (в части случаев после снижения уровня ГПТ на фоне монотерапии ИФН- α).

Однако сравнение результатов комбинированного лечения (ИФН- α +УДХК) с таковыми при монотерапии ИФН- α позволило заключить, что УДХК не влияет на концентрацию ВГС-РНК в сыворотке. Частота рецидивов заболевания через 18 мес после окончания лечения оказалась одинаковой в обеих группах.

Пентоксифиллин (коммерческое название препарата — «трентал») применяется в клинической практике для лечения нарушений артериальной микроциркуляции. Этот препарат обладает широким спектром действия, в том числе и стимулирует выработку эндогенного ИФН.

Проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивались результаты применения при лечении 14 больных хроническим вирусным гепатитом С ИФН- α и комбинированной терапии, включавшей в себя ИФН- α и пентоксифиллин в суточной дозе 1,6 г, также у 14 больных.

Через 24 нед лечения биохимическая ремиссия была достигнута у 57% больных, получавших комбинированную терапию, и лишь у 14% пациентов, у которых применялась монотерапия ИФН- α . Однако через 6 мес после окончания лечения биохимическая ремиссия сохранялась только у 1 больного в каждой группе. К побочным эффектам терапии пентоксифиллином можно отнести диспепсические расстройства, иногда головокружение и головные боли, в редких случаях — снижение артериального давления и побочное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Хлорохин (одно из коммерческих названий препарата — «резоцин») оказывает иммуномодулирующее действие и препятствует освобождению ФНО- α . Кроме того, его применение в низких дозах у больных поздней кожной порфирией приводит к уменьшению содержания железа в печени и снижению концентрации ферритина в сыворотке.

В пилотном исследовании 49 больных хроническим вирусным гепатитом С получали либо ИФН- α (препарат интрон А в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю), либо хлорохин (в дозе 250 мг 2 раза в неделю) в течение 6 мес с последующим переходом на комбинированную терапию хлорохином и ИФН- α , проводившуюся также в течение 6 мес. Хлорохин не влиял на элиминацию вируса. Однако уровень ГПТ и активность γ -ГТ на фоне комбинированной терапии хлорохином и ИФН- α достоверно снижались. У некоторых больных на фоне 6-месячного лечения хлорохином нормализовался уровень трансаминаз. Такого результата можно в равной мере достичь и с помощью кровопусканий (см. ниже).

Китайские лекарственные растения. В настоящее время отчетливо проявляется стремление больных лечиться «природными средствами». Однако часто забывают, что и так называемые природные средства могут сами оказывать выраженное гепатотоксическое действие.

Недавно были опубликованы (в форме тезисов) результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором больные хроническим гепатитом С получали либо смесь различных лекарственных растений, применяемых в народной китайской медицине, либо плацебо. У 20 больных, лечившихся смесью растений, уровень ГПТ снизился достоверно больше, чем у пациентов, получавших плацебо. Данных о влиянии смеси лекарственных растений на вирусологический статус и гистологическую картину печени в этой работе не приведено.

12 4 5 9 КРОВОПУСКАНИЕ И АНТИОКСИДАНТЫ

Поскольку при хроническом вирусном гепатите С ИФН дает эффект лишь у части больных, предприняты многочисленные попытки использования с целью «защиты печеночных клеток» самых различных препаратов и методов лечения, даже если они и не приводят к подавлению репликации вируса.

Кровопускание

Давно известно, что железо имеет важное значение для репликации многих микроорганизмов, включая вирусы. Повышенное содержание железа в печени (например, при наследственном гемохроматозе) несет с со-

бой повышенный риск развития тяжелых бактериальных и вирусных инфекций. Вместе с тем ВПГ1 например, утрачивает, способность к репликации в присутствии сильных хелатообразующих веществ.

Говоря о роли железа в развитии вирусного гепатита, нельзя не отметить высокую частоту маркеров ВГВ у больных наследственным гемохроматозом, имеющих или не имеющих ГЦК. Этот факт находит пока противоречивое толкование. Можно спекулятивно утверждать, что перенасыщение железом способствует репликации вируса в гепатоцитах, или же, наоборот, что гепатоциты и купферовские клетки, пораженные вирусом, вторично накапливают железо, освобождаясь из погибших печеночных клеток.

Многие авторы (в том числе и мы) находили у больных хроническим гепатитом С повышенную концентрацию ферритина в сыворотке. При этом не удалось подтвердить предполагавшуюся прежде корреляцию между уровнем ферритина в сыворотке и тяжестью поражений печени. Недавно было показано, что вероятность благоприятного ответа на терапию ИФН- α зависит и от концентрации железа в печени. Этот вопрос был хорошо изучен в 12 исследованиях у большого числа пациентов. В 9 работах был сделан вывод, что у больных, отвечавших на терапию ИФН, средний уровень сывороточного железа ниже, чем у пациентов, у которых применение ИФН не дает существенного эффекта (в 6 работах эти выводы были статистически достоверными). Наши собственные данные (табл. 79) свидетельствуют, что содержание ферритина в сыворотке больных хроническим гепатитом С, отвечающих и не отвечающих на лечение ИФН, достоверно различается.

Представленные данные позволяют говорить о возможной эффективности кровопусканий у больных хроническим гепатитом С. Показано, что повторные кровопускания способствуют отчетливому уменьшению активности трансаминаз вплоть до ее полной нормализации, не действуя при этом, естественно, на виремию (рис. 62).

Полученные результаты, а также отрицательное влияние повышенного содержания железа на эффективность лечения ИФН дают основание ожидать улучшения результатов интерферонотерапии при ее комбинации с кровопусканиями.

Таблица 79

**Эффективность ИФН у больных хроническим гепатитом С
в зависимости от концентрации ферритина в сыворотке
(собственные данные, прежде не публиковавшиеся)**

	Лечение эффективно		Отсутствие эффекта		р
Содержание железа, мкг/дл	34	130,0±47,2	45	137,8±52	различия недостоверны
Концентрация ферритина, нг/мл	34	142,5±125,8	45	298,0±330,5	<0,001
Уровень трансферрина	31	340,6±50,4	32	340,8±60,8	различия недостоверны
% насыщения трансферрина	31	27,9±10,8	32	27,8±10,5	различия недостоверны

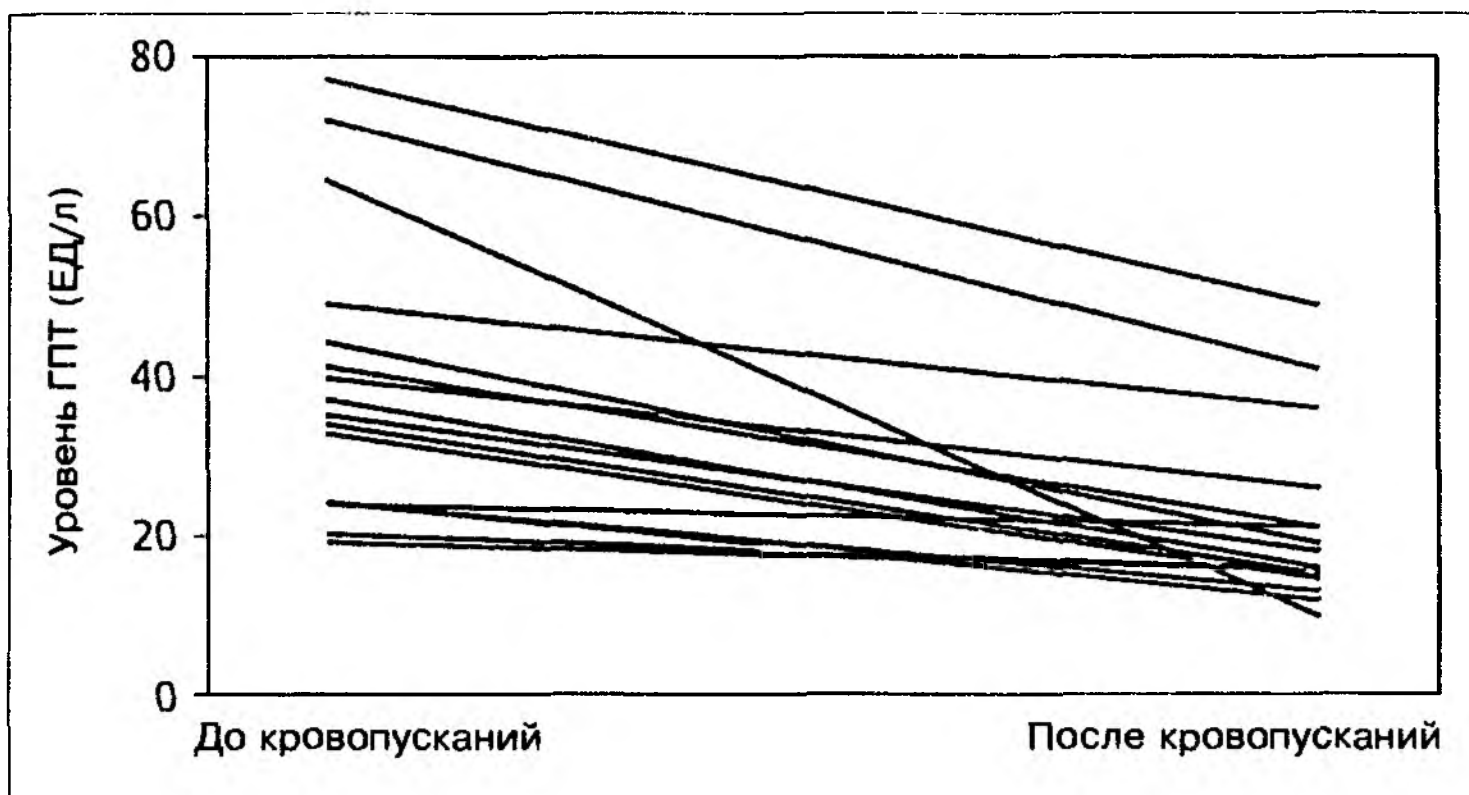


Рис. 62. Влияние повторных кровопусканий на уровень ГПТ в сыворотке больных хроническим гепатитом С (собственные данные, прежде не публиковавшиеся)

Этот вопрос изучался более чем в 10 исследованиях, правда, включавших, как правило, небольшое число больных и частично опубликованных в форме тезисов. Несмотря на указанные недостатки, все работы свидетельствуют о том, что результаты комбинированной терапии (кровопускания + ИФН), были более благоприятными. В настоящее время уже начаты исследования эффективности комбинированной терапии ИФН и хелатообразующим препаратом десфероксамином.

В табл. 80 представлены первые собственные результаты применения кровопусканий с последующей монотерапией ИФН (или комбинированной терапией ИФН и рибавирином) у больных, не отвечавших на первоначальную интерферонотерапию.

Эти данные показывают, что с помощью одних только повторных кровопусканий можно достичь нормализации активности ГПТ у 50–64% больных (правда, без исчезновения ВГС-РНК)

Кровопускания продолжались до тех пор, пока концентрация ферритина не снижалась до 25 мкг/л, и сопровождалась у всех больных применением ИФН- α -2b в дозе 5–8 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 24 нед

Таблица 80

Сравнительные результаты комбинированной терапии, включавшей кровопускания, ИФН и рибавирин (группа В), и монотерапии интерфероном (группа А) у больных, первоначально не отвечавших на лечение ИФН (по R. Негтманн, 1998)

	Группа после кровопусканий		Эффект к моменту окончания лечения		Стойкий эффект	
	Нормальный уровень ГПТ	Отрицательная ВГС-РНК	ГПТ	ВГС-РНК	ГПТ	ВГС-РНК
А	5/10 50%	0/10 0%	4/8 50%	1/8 13%	2/7 29%	0/7 0%
В	7/11 64%	0/10 0%	10/11 91%	8/11 73%	6/10 60%	3/10 30%

(группа А) или комбинации ИФН- α (в той же дозе) с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут (также в течение 24 нед) (группа Б). Продолжительность наблюдения после окончания лечения 24 нед.

Из данных, представленных в табл. 80, видно, что моменту окончания лечения ВГС-РНК исчезала в группе А лишь у каждого 7-го пациента, а в группе Б — в 73% случаев (у 8 из 11 больных). Различными оказались и отдаленные результаты: у 30% больных группы Б через 24 нед после лечения ВГС-РНК в сыворотке по-прежнему не определялась; в группе А пациентов, у которых при динамическом наблюдении отсутствовала ВГС-РНК, не было вообще.

Проведенные исследования позволили сделать вывод, что монотерапию ИФН, независимо от предшествующих кровопусканий можно считать бесполезной. В свою очередь комбинированная терапия, включавшая в себя применение ИФН- α и рибавирина и проводившаяся после кровопусканий, способствовала у большинства больных (91%) нормализации уровня трансаминаз и исчезновению ВГС-РНК в сыворотке. Через 24 нед после окончания лечения у 60% этих больных стойко определялся нормальный уровень ГПТ и у 30% сохранялась вирусологическая ремиссия.

В заключение можно еще раз отметить, что повторные кровопускания, с лечебной целью у больных хроническим гепатитом С способствуют уменьшению активности трансаминаз в сыворотке крови. Кроме того, получены первые данные, согласно которым кровопускания перед началом лечения ИФН повышают его последующую эффективность. Интересно, что терапия ИФН- α у больных хроническим гепатитом С сама по себе может привести к снижению содержания железа в печени. Возможно, указанный эффект следует рассматривать в качестве дополнительного механизма противовирусного действия данного препарата при хроническом гепатите С. Как уже говорилось выше, применение рибавирина сопровождается гемолизом и повышением содержания железа в сыворотке. Предшествующие кровопускания могут предотвратить (по крайней мере, временно) этот неблагоприятный побочный эффект, в связи с чем их предварительное проведение у больных, получающих комбинированное лечение рибавирином и ИФН, представляется вполне оправданным. Правда, может возникнуть вопрос: не будет ли гемолиз, возникающий при применении рибавирина, способствовать развитию вторичной анемии после кровопусканий? Наш опыт показывает, что гемолиз при применении рибавирина выражен очень слабо, в связи с чем ни у одного из наших больных, которым предварительно проводились кровопускания, не возникло необходимости в снижении дозы рибавирина из-за побочных эффектов.

Антиоксиданты

Отрицательное влияние железа на течение вирусного гепатита и способность усиливать окислительный стресс в гепатоцитах привели к попытке применения при лечении больных хроническим гепатитом С антиоксидантов и донаторов сульфгидрильных групп.

α -токоферол (витамин Е [торговые названия препарата — мовивит, эмбиал 600, оптовит 500]) зарекомендовал себя, по крайней мере, в иссле-

дованиях на животных, как препарат, эффективно предупреждающий или уменьшающий формирование экспериментально индуцированного фиброза или цирроза печени. Данные о применении этого препарата у людей еще очень скудные. Недавно были представлены результаты исследования, в котором d- α -токоферол (в дозе 1200 МЕ/сут в течение 8 нед) применяли в лечении 6 больных хроническим гепатитом С, рефрактерных к монотерапии ИФН, с целью повлиять на окислительный стресс, активирующий процессы коллагенообразования.

Витамин Е в указанной дозе у больных хроническим гепатитом С достоверно блокирует повышенный окислительный стресс, способствующий увеличению фиброгенеза. Правда, гистологические исследования, проведенные в период наблюдения, не выявили влияния витамина Е на выраженность цирроза печени. Высказано мнение, что лечение таких пациентов должно быть более длительным и иметь целью не уменьшение выраженности уже имеющихся фиброзных изменений, а предупреждение дальнейшего фиброзирование печени.

У 14 больных, резистентных к первичной терапии ИФН, была применена комбинация N-ацетилцистеина (600 мг 3 раза в день) и ИФН- α . Уровень ГПТ снизился и через 5–6 мес комбинированной терапии стал полностью нормальным. N-ацетилцистеин, применявшийся в течение 1 мес в виде монотерапии, не влиял на активность ГПТ.

В заключение следует подчеркнуть, что пока не существует окончательных рекомендаций, определяющих место антиоксидантов (витамина Е и N-ацетилцистеина) в лечении хронического гепатита С. Возможно, что представленные здесь синергические эффекты уменьшают процессы фиброирования в печени.

12.4.6. ПРОФИЛАКТИКА

Вакцинация против вирусного гепатита С не проводится (сравните главу 4.10). Однако всех больных, у которых выявляются антитела к ВГС, рекомендуется активно вакцинировать против вирусного гепатита А и В [одно из торговых названий препарата — твинрикс (Twingix)]. Целесообразность такой вакцинации обусловливается тем, что суперинфицирование больных с хронической инфекцией ВГС вторым вирусом (например, ВГА) несет риск развития фульминантного гепатита.

12.4.7. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

А. Диагностика хронического гепатита С может быть трудной. Ведущие клинические симптомы, как правило, отсутствуют. В качестве единственного симптома нередко выступает утомляемость.

Данные **клинического обследования** большинства пациентов также могут быть очень скудными. Часто больные вообще не знают о своем заболевании и обращаются к врачу уже на стадии цирроза печени (иногда даже при его декомпенсации).

Б. Если анамнестические данные (например, многочисленные переливания крови и кровезаменителей, внутривенное введение наркотиков, проституция,

трансплантация органов, гемофилия) дают основания подозревать хроническую инфекцию ВГС, последующие сравнительно простые методы **лабораторной диагностики** позволяют подтвердить диагноз: выявление антител к ВГС и повышенного уровня ГПТ свидетельствуют о присутствии в крови ВГС. Таким образом, с помощью этих двух лабораторных исследований врач может с большой вероятностью диагностировать хронический гепатит С. Проведение всех других дополнительных методов исследования (например, определение активности репликации вируса с помощью ПЦР, уточнение генотипа вируса, оценка виремии с помощью количественного определения ВГС-РНК) не является строго необходимым.

Возможность значительных колебаний уровня трансаминаз при хроническом гепатите С приводит к тому, что при первом обращении к врачу у пациентов выявляются «только» антитела к ВГС при нормальной активности трансаминаз. В таких ситуациях мы рекомендуем в течение 6–9 мес контролировать хотя бы 1 раз в месяц уровень ГПТ в сыворотке. При его повышении диагноз хронического гепатита С становится весьма вероятным. Если в процессе динамического наблюдения в течение многих месяцев (или даже лет) сохраняется нормальная активность трансаминаз, то такие случаи рассматриваются как носительство ВГС. Пациенты не нуждаются в проведении дальнейших диагностических исследований и лечении, им необходимо лишь дальнейшее наблюдение.

После установления врачом общей практики (семейным врачом) диагноза хронического гепатита С встает вопрос о проведении противовирусной терапии.

В. Решение вопроса о целесообразности противовирусной терапии и сейчас затруднено. Оно зависит от многих факторов (например, от возраста, времени и продолжительности инфицирования, гистологических данных, сопутствующих заболеваний, противопоказаний к интерферонотерапии и др.). Целесообразно направить пациента в специализированную клинику для уточнения гистологических изменений печени. Биопсия печени с помощью мини-лапароскопии, малообременительной для больного, дает дополнительную информацию о морфологических изменениях печени, которую не удастся получить с помощью других методов (сравните табл. 56):

- больные с минимальными признаками хронического гепатита (прежнее название «хронический персистирующий гепатит») без фиброза не нуждаются в лечении. Им требуются лишь динамическое наблюдение и контрольное гистологическое исследование через 2–3 года;

- пациенты с установленным диагнозом цирроза печени не имеют показаний к противовирусному лечению. Его можно считать целесообразным лишь в особых случаях;

- больные с хронической инфекцией ВГС, имеющие цирроз печени в стадии С по Чайльду, не нуждаются в противовирусном лечении. Их следует направлять в центр трансплантации печени.

Г. Сама противовирусная терапия включает в себя инъекции ИФН- α в дозе 4–6 млн ЕД 3 раза в неделю. Мы, как правило, назначаем пациентам с нормальной массой тела в начальный период лечения ИФН- α -2b в дозе 5 млн ЕД 3 раза в неделю. Действие препарата проявляется быстро; обычно

уже через 1 мес определяются нормальный уровень трансаминаз и исчезновение ВГС-РНК в сыворотке. Самое позднее через 12 нед необходимо решить, нуждается ли больной в продолжении терапии в течение последующих 9 мес или лечение следует прекратить. Некоторые практические рекомендации, способные помочь в принятии такого решения, представлены на рис. 43.

Если в момент промежуточной оценки результатов отмечается положительный эффект, то больной попадает в группу «отвечающих на лечение». У таких пациентов лечение продолжается (как минимум в течение 9 мес) более низкими дозами ИФН (например, по 3 млн ЕД 3 раза в неделю).

Если при промежуточном анализе результатов эффект не определяется, то пациента считают «не отвечающим на лечение». Продолжение лечения прежними или более высокими дозами ИФН в таких случаях нецелесообразно, поскольку вероятность достижения ремиссии крайне низка. В настоящее время в рамках клинических протоколов проводятся исследования оценке эффективности новых схем лечения, направленных на подавление репликации вируса и включающих в себя ежедневное введение ИФН, применение комбинации ежедневно вводимого ИФН и рибавирина, использование тройной терапии (ИФН- α , рибавирин, амантадин).

Только что опубликованные работы свидетельствуют, что комбинированная терапия, предусматривающая применение ИФН- α -2b в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут, эффективнее монотерапии ИФН не только у больных с рецидивами хронического гепатита С, но и у пациентов, не получавших первоначального лечения ИФН (сравните табл. 53).

Если у больного, отвечающего на первоначальное лечение ИФН, при продолжении терапии более низкими дозами ИФН- α наблюдается повторное повышение уровня трансаминаз или вновь обнаруживается ВГС-РНК в сыворотке, это считают возникновением рецидива на фоне лечения (break-through). В этих случаях терапия продолжается более высокими дозами ИФН. При обнаружении нейтрализующих антител против ИФН в лечении применяется естественный лейкоцитарный ИФН, использование которого в указанных ситуациях в Германии официально разрешено.

Д. Общая продолжительность лечения ИФН должна составлять как минимум 12 мес. После этого следует очень ответственный период динамического наблюдения, поскольку у больных с рецидивом заболевания в течение последующих 6 мес обнаруживается повторное повышение уровня ГПТ и вновь выявляется ВГС-РНК. Больные рецидивом заболевания могут повторно лечиться или только ИФН, или, что, возможно, более эффективно, комбинацией ИФН и рибавирина. Применение такой комбинации при лечении больных с обострением хронического гепатита С официально разрешено в США с июня 1998 г.

Возможно, лечение хронического гепатита С, как и других заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами (например, ВИЧ), будет в скором времени осуществляться несколькими препаратами, в том числе и комбинацией ИФН- α , рибавирина и ингибиторов протеаз, т.е. с помощью полихимиотерапии. При этом ингибиторы ВГС-протеазы и РНК-полимера-

зы займут, по-видимому, наряду с рибавирином достойное место в лечении хронического гепатита С. Можно надеяться, что комбинированное лечение будет играть важную роль и в первичной терапии у больных группы повышенного риска (пациенты пожилого возраста, с высокой вирусемией, длительным течением заболевания), тем более что такое лечение способно существенно улучшить отдаленные результаты.

В настоящее время при лечении больных, особенно не отвечающих на терапию, приходится сталкиваться с серьезной проблемой: пациент настаивает на продолжении лечения, а различные противовирусные препараты не дают никакого эффекта. В такой ситуации можно обсуждать назначение препаратов, которые способны подавить окислительный стресс и уменьшить фиброзирование воспалительно измененной ткани печени. В отдельных случаях здесь уместно рассматривать применение кровопусканий, лечение α -токоферолом (витамином Е), возможно также лечение тимозином-а или интерлейкинами. Чрезвычайно важно, чтобы пациент избегал по возможности различных гепатотоксических воздействий. Алкоголь и никотин повышают риск развития первичной ГЦК на фоне цирроза печени, связанного с инфекцией ВГС. Напротив, следует иметь в виду, что компенсированная стадия цирроза печени у больного с хронической инфекцией ВГС непосредственно не угрожает его жизни.

Е. Каких результатов лечения хронического гепатита С мы можем достичь? Ответить на этот вопрос у каждого конкретного больного очень трудно. Опубликованы результаты крупных метааналитических исследований, на основании которых врач и больной могут получить представление о вероятности положительного эффекта проводимой терапии. Биохимическая ремиссия при лечении ИФН- α достигается примерно у половины пациентов. Без лечения улучшение лабораторных показателей отмечается лишь приблизительно у 4% больных. После окончания терапии биохимическая ремиссия (нормальный уровень трансаминаз) сохраняется у каждого 4-го пациента, получавшего лечение, и у 1 из 50 больных, у которых терапия не проводилась (различия имеют высокую степень достоверности). Биохимическая ремиссия сопровождается и улучшением гистологической картины печени (различия, касающиеся выраженности гистологических изменений у леченных и нелеченных пациентов, также высокодостоверны). Комбинированная терапия ИФН и рибавирином позволяет достичь стойкой вирусологической ремиссии в 40% случаев. Большое значение имеет также определенная продолжительность лечения, что не всегда легко обеспечить из-за возникающих побочных эффектов. Отдаленные результаты 6-месячного курса терапии существенно уступают таковым при лечении в течение 1 года.

Ж. Побочные эффекты интерферонотерапии в начальном периоде отмечаются практически во всех случаях. Однако серьезные побочные эффекты встречаются редко, так что применение ИФН в общем и целом можно считать вполне безопасным.

З. Активный анти-ВГС-положительный цирроз печени, резистентный к терапии, является предраковым заболеванием. При отсутствии показаний к трансплантации печени такие больные подлежат динамическому наблюдению с проведением 3–4 раза в год контрольных исследований для исключения ГЦК, включающих в себя определение АФП и ультрасонографию.

12.5. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

12.5.1. ЧАСТОТА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекция ВГD всегда выступает в содружестве с инфекцией ВГВ.

Тем не менее распространенность ВГD в различных регионах мира неодинакова. В европейской части эндемичными зонами являются восточное побережье Средиземного моря, Саудовская Аравия и Балканы. На Дальнем Востоке обнаруживается интересная закономерность: несмотря на высокую инфицированность населения ВГВ, распространенность ВГD низкая. Эта закономерность особенно характерна для Китая — страны с очень высокой частотой носительства ВГD.

Помимо эндемичных областей, инфекция ВГD встречается в первую очередь у лиц, относящихся к группам риска (больные гемофилией, наркоманы, пациенты отделений гемодиализа).

В ФРГ у 6% больных подтвержденным хроническим вирусным гепатитом В выявляются положительные маркеры инфекции ВГD. При отдельной оценке частоты этих маркеров среди 33 больных хроническим персистирующим гепатитом признаки инфекции ВГD не обнаруживались ни разу, а среди 119 больных хроническим активным (агрессивным) гепатитом они отмечались в 11,8% случаев.

Последние исследования, проведенные на Дальнем Востоке, показали, что правило, согласно которому суперинфекция ВГD приводит к тяжелому клиническому течению заболевания и способствует существенному ускорению развития цирроза печени, не является абсолютным. 30 больных с острой суперинфекцией ВГD и 30 пациентов контрольной группы (без сопутствующей второй инфекции) наблюдались в течение 6–96 мес. Постоянно измененные печеночные пробы обнаруживались у 69% ВГD-положительных больных и у 47% пациентов контрольной группы, что подтверждало уже известные данные. Прогрессирование заболевания в направлении хронического гепатита или цирроза печени отмечалось у 46% суперинфицированных больных и лишь у 20% пациентов контрольной группы. Правда, указанные различия не имели статистической достоверности. Эти данные, полученные в исследованиях на Дальнем Востоке, нельзя, разумеется, автоматически переносить на страны Центральной Европы. Тем не менее они свидетельствуют о том, что суперинфекция ВГD хотя и ведет в определенной мере к прогрессированию основного заболевания печени, но это прогрессирование все же в целом не очень быстрое.

12.5.2. КЛИНИКА

Хронический HBsAg-положительный вирусный гепатит с суперинфекцией ВГD протекает, как правило, существенно тяжелее, чем обычный хронический вирусный гепатит В.

Однако клинические и гистологические признаки хронического гепатита D неспецифичны и не позволяют надежно дифференцировать это заболевание с хроническим вирусным гепатитом В.

12.5.3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для прицельной диагностики инфекции ВГD используют тесты для обнаружения антител против HDAg (анти-ВГD). Этот тест всегда дает по-

ложительные результаты при хронической инфекции ВГD. В специальных лабораториях возможно также определение ВГD-РНК. ВГD-РНК удается выявить в сыворотке примерно у 25% анти-ВГD-положительных пациентов.

12.5.4. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит с суперинфекцией ВГD имеет обычно более тяжелое течение, чем изолированный вирусный гепатит В. Еще более трудной задачей представляется его медикаментозное лечение.

В двух пилотных исследованиях ИФН- α вело к улучшению биохимических показателей и гистологической картины примерно у половины больных. Правда, достигнутая ремиссия заболевания редко бывает продолжительной, почти у всех больных после окончания лечения возникает рецидив заболевания.

Из этих соображений представляется целесообразным назначение более длительного лечения. В конце 80-х годов в Италии у анти-ВИЧ-отрицательных пациентов было проведено контролируемое исследование, в котором либо давали ИФН- α в дозе 5 млн ЕД/м² 3 раза в неделю в течение 4 мес, а затем в дозе 3 млн ЕД/м² 3 раза в неделю в течение 8 мес, либо (пациенты контрольной группы) вообще не проводили никакого лечения.

Наблюдения сразу после лечения, продолжавшегося 12 мес, и в течение 1 года после него дали разочаровывающие результаты. Если к концу года после начала лечения уменьшение активности ГПТ выявлялось еще в 26% случаев, то к моменту окончания наблюдения (через 2 года) нормальные показатели трансаминаз отмечались лишь у 7% больных (в контрольной группе нормальные показатели трансаминаз не определялись ни разу).

Сделан вывод, что ИФН- α , по всей видимости, не оказывает у больных гепатитом D никакого влияния на виремию. Улучшение гистологической картины к концу лечения (через 12 мес) наблюдалось у больных основной и контрольной групп примерно одинаково часто (соответственно в 57 и 36% случаев).

Обобщая результаты представленного контролируемого клинического исследования, можно сделать заключение, что ИФН не оказывает существенного влияния на течение заболевания.

В ходе работы было также установлено, что в течение последующих 8 мес терапии ИФН- α у значительной части больных уже возникал рецидив заболевания. Это позволило предположить, что применявшаяся доза ИФН была недостаточно высокой. Проведено лечение высокими дозами ИФН (9 млн ЕД 3 раза в неделю), продолжавшееся 12 мес. Наблюдения показали, что такое лечение позволяет, по крайней мере в течение 6 мес после его окончания, подавить репликацию ВГD и нормализовать активность ГПТ у 71% больных.

Приведенные сообщения, а также прогрессирующее течение заболевания стали основой лечения больных с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами хронического вирусного гепатита D высокими дозами ИФН- α (9–10 млн ЕД 3 раза в неделю). Важно начинать такое лечение как можно раньше, поскольку в раннюю фазу хронизации заболевания больные отвечают на терапию ИФН- α лучше, чем при длительном течении болезни.

Таким образом, ситуация аналогична таковой при хроническом вирусном гепатите В и С.

Однако для больных гепатитом D особенно важно начинать лечение ИФН сразу, как только определяется хронизация заболевания. Кроме того, у некоторых больных ответ на терапию ИФН- α может возникнуть только на позднем этапе лечения, иногда даже через 1 год! Здесь ситуация принципиально отличается от таковой при вирусном гепатите В и С, когда уже через 3–4 мес после начала лечения (при хроническом вирусном гепатите В) или даже через 8–12 нед (при хроническом вирусном гепатите С) видно, отвечает больной на терапию ИФН или нет.

У больных хроническим гепатитом D лечение ИФН, несмотря на значительные затраты, следует проводить в течение 1 года и только после этого делать заключение, отвечает пациент на терапию или нет.

Другая сложность, возникающая при лечении больных с хроническим вирусным гепатитом D, связана с окончанием этого лечения. При вирусном гепатите В или С элиминация вируса (ВГВ-ДНК или ВГС-РНК) служит отправной точкой для принятия решения. При хроническом вирусном гепатите D элиминация ВГД-РНК или антигена гепатита D (HDAg) не обязательно означает элиминацию вируса. Показано, что при прекращении терапии ИФН после элиминации ВГД РНК из сыворотки у части больных все же возникает рецидив заболевания. Согласно современным установкам, лечение рекомендуется прекращать тогда, когда имеются ясные подтверждения исчезновения HBsAg и/или анти-ВГД-IgM из сыворотки.

Если после достижения ремиссии в дальнейшем, как это часто бывает, вновь возникает рецидив заболевания, то сначала следует ответить на вопрос, привела интерферонотерапия к уменьшению гистологических признаков прогрессирования заболевания или нет. При положительном ответе на этот вопрос пациент должен возобновить лечение ИФН в дозе, подавляющей репликацию вируса. Однако недостаточно ясно, как долго такому больному следует продолжать терапию ИФН.

Альтернатив применению ИФН при хроническом вирусном ВГД-РНК-положительном гепатите в настоящее время не существует. Известно, правда, что сурамин блокирует проникновение ВГД в гепатоциты. Однако перенос результатов экспериментов *in vitro* в клинику не представляется возможным, поскольку сурамин очень токсичен при длительном применении, что не позволяет использовать его в клинической практике. Ацикловир оказывается неэффективным.

Обобщая имеющиеся данные, можно заключить, что медикаментозное лечение хронического вирусного гепатита D по-прежнему сопряжено с рядом проблем.

12.5.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

У лиц, относящихся к группам повышенного риска (например, наркоманы), при хроническом, клинически и биохимически тяжело протекающем вирусном гепатите следует думать о суперинфекции ВГД.

Диагноз подтверждается с помощью определения анти-ВГД-IgM в сыворотке. Исследование ВГД-РНК проводится в настоящее время лишь в специальных лабораториях.

Заболевание, как правило, протекает тяжелее, чем хронический вирусный гепатит, вызванный изолированной инфекцией ВГВ. Результаты европейских исследований и исследований, проведенных в Южной Америке, свидетельствуют о быстром прогрессировании хронического гепатита D с исходом в цирроз печени. Эти данные не вполне подтверждаются последними результатами работ на Дальнем Востоке. В каждом конкретном случае трудно однозначно определить прогноз заболевания.

Этиотропной терапии данного заболевания не существует. При лечении ИФН- α (торговые названия препарата «роферон-А», «интрон-А») необходимо применять его в высоких дозах (9–10 млн ЕД) и в течение длительного времени (1 год). На далеко зашедших стадиях заболевания следует ставить вопрос о трансплантации печени.

12.6. АУТОИММУННЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

В отличие от HBsAg-положительного хронического активного (агрессивного) гепатита, HBsAg-отрицательная «аутоиммунная» форма хронического воспаления печени встречается преимущественно (85% случаев) у молодых женщин.

Синдром аутоиммунного хронического гепатита характеризуется клиническими симптомами воспаления печени, продолжающимися более 6 мес, и гистологическими изменениями, включающими в себя молнивидные некрозы и инфильтраты портальных полей. Полиорганность поражений удается объективно подтвердить примерно у половины больных.

12.6.1. КЛИНИКА

Приблизительно в 10% случаев заболевание начинается как острый гепатит, у остальных пациентов заболевание начинается малозаметно и развивается постепенно. Большинство больных жалуются на утомляемость, неопределенные боли в верхней половине живота и потерю аппетита. Диагностика классического аутоиммунного гепатита облегчается в тех случаях, когда пациенткой оказывается молодая женщина с жалобами на повышенную утомляемость, аменорею, акне, иногда на боли в суставах и рецидивирующее воспаление глаз.

Больная не злоупотребляет алкоголем или вообще не употребляет его, не принимает регулярно никаких лекарственных препаратов, в анамнезе нет переливаний крови и наркомании. Диагностика затрудняется, если в клинической картине заболевания ведущими становятся внепеченочные проявления. Часто (до 70% всех случаев заболевания) у больных при тщательном обследовании обнаруживаются признаки системного заболевания с поражением почек (ренотубулярный ацидоз), легких (альвеолит), эндокринной системы (тиреоидит) и кожи (акне).

При клиническом обследовании у большинства пациентов (82%) выявляется гепатомегалия, примерно у половины одновременно отмечается спленомегалия. Часто встречаются кожные «печеночные знаки». Желтуха наблюдается в первую очередь у больных, имеющих клинические симптомы заболевания. У 10–20% пациентов к моменту первичной диагностики уже имеются признаки декомпенсированного цирроза печени.

12.6.2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Только на основании обычных лабораторных исследований дифференциальная диагностика хронического агрессивного (активного) HBsAg-положительного и хронического агрессивного (активного) HBsAg-отрицательного («аутоиммунного») гепатита оказывается невозможной. Как в одном, так и в другом случае отмечается различная степень повышения уровня трансаминаз в сыворотке, причем у больных, имеющих клинические симптомы, активность трансаминаз может более чем в 10 раз превышать нормальные показатели. Содержание билирубина в сыворотке колеблется в широких пределах; во многих случаях выявляется очень умеренное повышение его концентрации (2–10 мг/дл). У больных, имеющих клинические проявления заболевания, как правило, обнаруживаются гипоальбуминемия, сниженные показатели пробы Квика, гипергаммаглобулинемия. СОЭ значительно повышена. Заболевание сопровождаются характерные иммунологические феномены.

Различный профиль антител позволяет выделить подгруппы больных аутоиммунным гепатитом (табл. 81).

Правда, выделение этих подгрупп не имеет большого значения с точки зрения лечебной тактики, поскольку основная часть больных хроническим аутоиммунным гепатитом независимо от типа, к которому они принадлежат, хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию.

У больных хроническим аутоиммунным гепатитом есть зависимость между ложноположительными результатами определения анти-ВГС и концентрацией гамма-глобулинов: чем выше активность иммунной реакции, чем выше концентрация гамма-глобулинов в сыворотке, тем у большей части больных хроническим аутоиммунным гепатитом обнаруживаются ложноположительные результаты исследования анти-ВГС. В такой ситуации помогает определение ВГС-РНК в сыворотке.

Серологические маркеры ВГС у больных хроническим аутоиммунным гепатитом оказываются отрицательными. Более чем у половины больных выявляется HLA-B8 в сыворотке.

Таблица 81

Профиль антител при аутоиммунном гепатите

Тип	АНА ¹	LKM ²	SLA ³	АГМ ⁴	анти-ВГС
I	+	—	—	+	—
IIa	—	+	—	—	—
IIb	—	+	—	—	+
III	—	—	+	±	—
IV	—	—	—	+	—

¹ АНА — антинуклеарные антитела

² LKM-I — антитела к микросомальному антигену печени и почек

³ SLA — антитела к растворимому антигену печени

⁴ АГМ — антитела к гладкой мускулатуре

12.6.3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В каких случаях врач должен думать о диагнозе аутоиммунного гепатита?

Следует принимать во внимание возможность данного заболевания, когда имеются следующие факторы:

- 1) женский пол;
- 2) изменения печеночных проб, свойственные гепатиту;
- 3) гипергаммаглобулинемия;
- 4) отрицательные серологические маркеры гепатита А и В; отрицательный или низкий титр антител к митохондриям (АМА).

Диагноз может считаться точно установленным, если:

- в сыворотке повышены титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, антител к микросомальному антигену печени и почек в разведении больше чем 1:80;
- концентрация IgG в сыворотке превышает верхнюю границу нормы в 1,5 раза;
- нет приема гепатотоксичных медикаментов и злоупотребления алкоголем в анамнезе;
- в сыворотке крови больных отсутствует ВГС-РНК.

Какие вопросы дифференциальной диагностики имеют практическое значение?

У небольшой части больных клиника аутоиммунного хронического гепатита не отличается от таковой у пациентов с острым вирусным гепатитом.

Гепатит А не переходит в хроническую форму. Острая форма гепатита А подтверждается с помощью определения ВГА-IgM в сыворотке.

Гепатит В, лечение и прогноз которого значительно отличаются от лечения и прогноза аутоиммунного гепатита, можно распознать на основании обнаружения определенных маркеров гепатита В (HBsAg, анти-HBc-IgM). Для инфекции ВГВ так же, как и для инфекции ВГD (обнаружение анти-ВГD-IgM в сыворотке), не характерна гипергаммаглобулинемия, которая всегда встречается при аутоиммунном гепатите.

Значительные проблемы могут возникнуть при дифференциальной диагностике хронического гепатита С и истинного аутоиммунного гепатита. Большое значение в таких случаях приобретает определение ВГС-РНК (с помощью ПЦР), поскольку положительные результаты данного теста свидетельствуют об инфекции ВГС. Точное разграничение этих заболеваний очень важно, поскольку как лечение, так и прогноз обоих заболеваний имеют существенные различия.

Определенные трудности могут возникнуть и при дифференциальной диагностике аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза печени. Если клинические проявления обоих заболеваний оказываются «классическими», то дифференциальная диагностика обычно бывает несложной. Трудности могут встретиться у небольшой части больных (примерно 15%), у которых на фоне системных проявлений обоих заболеваний возникает «синдром перекрывания». Антимитохондриальные антитела, выявляемые более чем у 90% больных первичным билиарным циррозом, могут обнаруживаться и у части больных (до 20%) с аутоиммунным хроническим гепатитом, хотя, как правило, и в невысоком титре. Иногда

только с помощью повторных биопсий печени и наблюдения за течением болезни можно провести дифференциальную диагностику обоих заболеваний. В 2–3% случаях точно разграничить данные заболевания так и не удастся.

12.6.4. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Аутоиммунный хронический активный (агрессивный) гепатит с циркулирующими аутоантителами имеет обычно более тяжелое течение, чем хронический агрессивный HBsAg-положительный гепатит. По данным некоторых авторов, 5-летняя выживаемость этих больных составляет 50–65%. Однако это касается больных с выраженными клиническими симптомами и тяжелым течением заболевания. Напротив, у больных с бессимптомным течением заболевания, особенно у пациентов без желтухи и признаков цирроза, прогноз заболевания считается более благоприятным (рис. 63).

В отличие от многих других хронических заболеваний печени, при аутоиммунном хроническом гепатите возможна симптоматическая терапия глюкокортикоидами, эффективность которой доказана многими контролируемые исследованиями. Это лечение ведет к достоверному улучшению показателей выживаемости больных (рис. 64).

Почему лечение кортикостероидами аутоиммунного хронического гепатита, в отличие от хронического активного (агрессивного) гепатита В, эффективно?

При обоих хронических заболеваниях печени (аутоиммунном гепатите и хроническом поражении печени, вызванном ВГВ) описаны изменения иммунной системы (включая нарушения активности клеток-супрессоров),

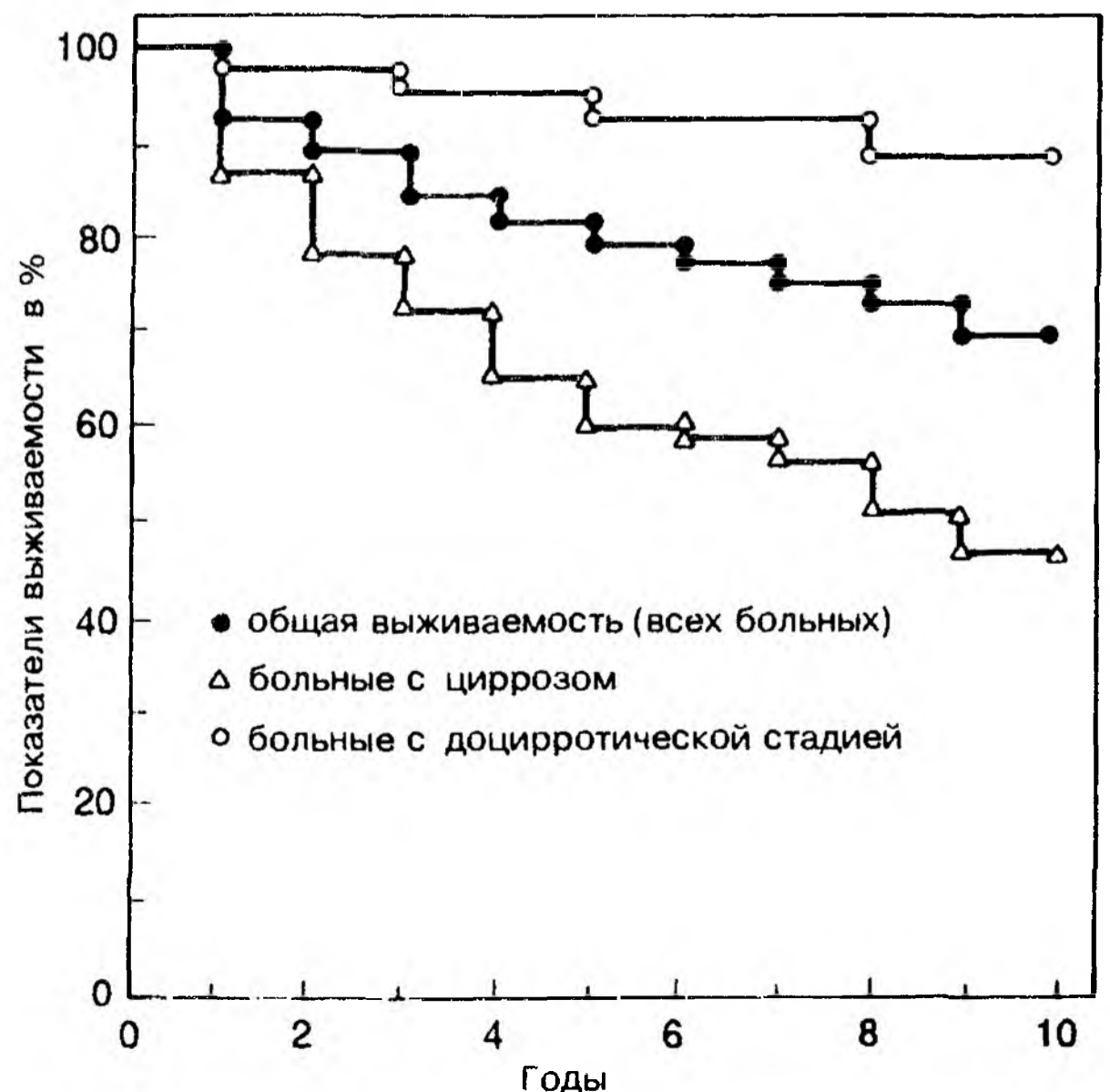


Рис. 63. Выживаемость при аутоиммунном гепатите (по Keating и соавт., 1987)

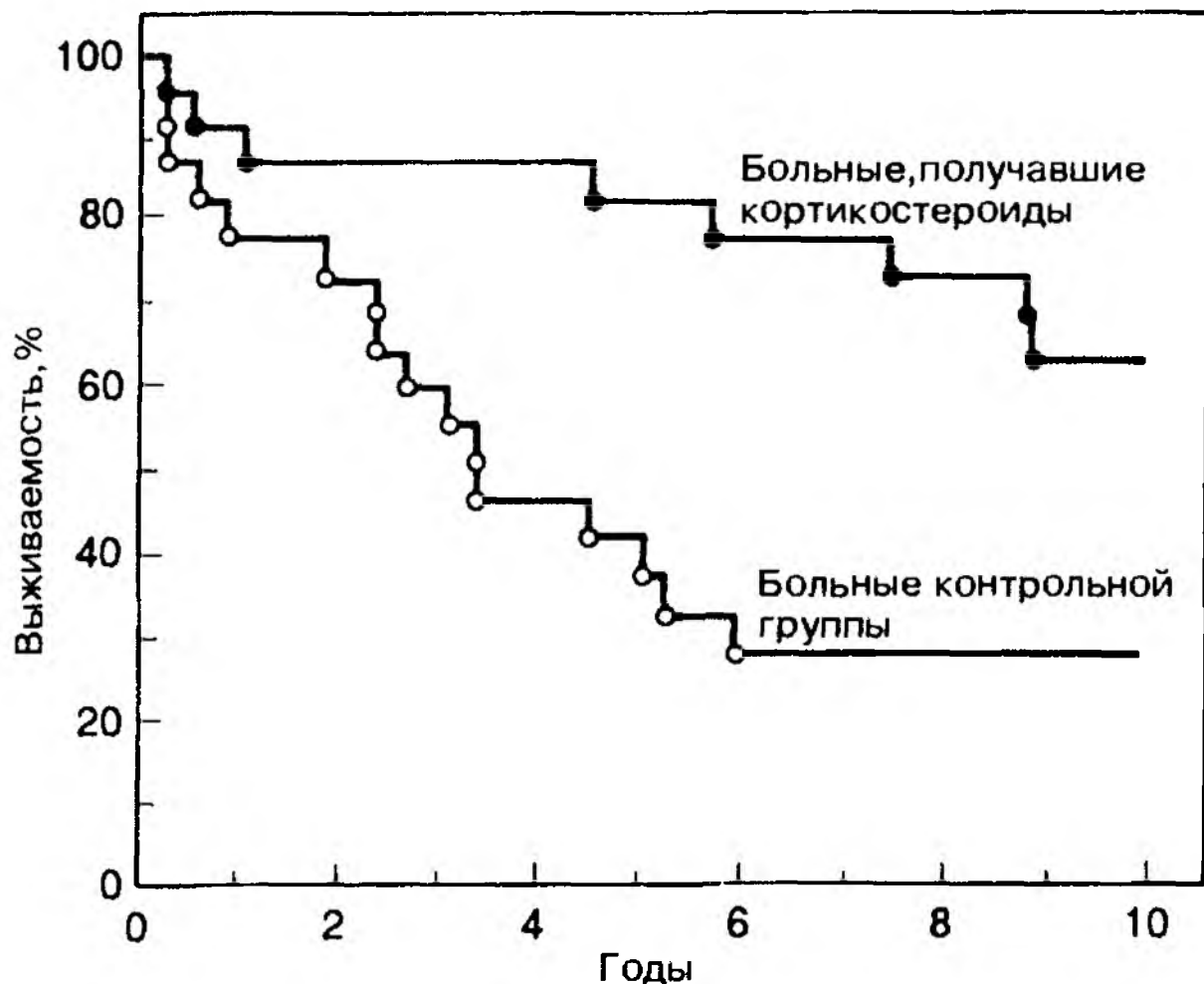


Рис. 64. Выживаемость больных аутоиммунным гепатитом, получавших лечение кортикостероидами и не получавших его (по Keating и соавт., 1987)

которые отмечены и в случаях аутоиммунных заболеваний без поражения печени (при системной красной волчанке, ревматоидном артрите).

Функция как Т-клеток, так и В-клеток регулируется равновесием между клетками-хелперами («помощниками») и супрессорными Т-клетками. Любое нарушение этого равновесия может привести к некрозу клеток, вызванному лимфоцитами. При системной красной волчанке улучшение функции супрессорных Т-клеток сопровождается клинической и гистологической ремиссией заболевания. Этого можно достичь при помощи глюкокортикоидов. Приведенный факт подтверждает гипотезу, согласно которой активация заболевания связана с дефектом супрессорных Т-клеток.

Какая же ситуация складывается в случае хронического аутоиммунного гепатита и хронического гепатита, обусловленного ВГВ?

У больных хроническим агрессивным гепатитом независимо от того, является ли он аутоиммунным или вызван ВГВ, достоверно снижена активность клеток-супрессоров по сравнению со здоровыми лицами. Однако природа этого дефекта как *in vivo*, так и *in vitro* при том и другом заболевании принципиально различна. У больных хроническим аутоиммунным гепатитом кортикостероиды ведут к повышению активности клеток-супрессоров. Напротив, у больных хроническим агрессивным гепатитом В улучшения функции этих клеток на фоне терапии глюкокортикоидами не наблюдается.

Можно предположить, что у больных хроническим аутоиммунным гепатитом имеется лишь функциональный дефект лимфоцитов и применение глюкокортикоидов способно в таких стимулировать процессы дифференцировки. Природа дефекта активности клеток-супрессоров при хроническом агрессивном гепатите В остается невыясненной. Если длительная терапия иммуносуппрессантами у больных хроническим агрессивным гепатитом В (как в форме монотерапии преднизолоном, так и в комбинации

с азатиоприном) считается противопоказанной, то у пациентов с аутоиммунным гепатитом такое лечение является методом выбора.

Цель лечения

Цель лечения заключается в снижении показателей летальности, уменьшении активности воспалительного процесса в печени и, таким образом, в предупреждении перехода хронического гепатита в цирроз печени.

Эти задачи решаются поэтапно. Различают клиническую, биохимическую и гистологическую (полную) ремиссию заболевания.

Гистологическая ремиссия наступает после клинического и биохимического улучшения, которое характеризуется хорошим субъективным самочувствием, уменьшением утомляемости и увеличением работоспособности, а также снижением повышенной активности трансаминаз до уровня, вдвое превышающего нормальные показатели. Можно исходить из того, что глюкокортикоиды способствуют ослаблению клинических симптомов заболевания и улучшению биохимических показателей более чем у половины больных хроническим аутоиммунным гепатитом.

Полное исчезновение симптомов и так называемая полная ремиссия, подтверждаемая гистологическими данными, отмечаются, однако, лишь у каждого 5-го больного. Вероятность такого результата медикаментозной терапии повышается, если правильный диагноз ставится спустя короткое время после начала заболевания и так же быстро начинается адекватное лечение.

У каких больных должно проводиться лечение?

Глюкокортикоиды (см. ниже) являются препаратами выбора для лечения хронического аутоиммунного гепатита. Однако применение этих препаратов сопровождается, как известно, выраженными побочными эффектами, в первую очередь со стороны костной системы.

Кроме того, надолго предотвратить переход гепатита в цирроз печени удается лишь у части больных. Обычно на фоне лечения наблюдается преимущественно симптоматическое улучшение, часто только уменьшение выраженности клинических симптомов. Исходя из этих соображений, сначала целесообразно проводить лечение глюкокортикоидами лишь у больных, имеющих клинические симптомы заболевания.

Кроме того, если у больного выявляется значительное повышение уровня трансаминаз (например, увеличение активности ГПТ более чем в 10 раз по сравнению с нормой или повышение активности ГПТ в 5 раз по сравнению с нормой в сочетании с двукратным повышением уровня гамма-глобулинов), а также обнаруживаются явные гистологические признаки обострения хронического аутоиммунного гепатита по данным биопсии печени, то показания к началу кортикостероидной терапии можно считать установленными.

Гораздо труднее принять решение при умеренно выраженных клинических симптомах и незначительных биохимических изменениях, а также когда признаки хронического активного гепатита выявляются лишь при гистологическом исследовании. В подобных ситуациях мы сначала придерживаемся выжидательной тактики и наблюдаем больных в течение полугода

с проведением клинического, биохимического и гистологического контроля и последующим повторным решением вопроса о необходимости терапии.

Какой должна быть схема лечения?

Оптимальная схема лечения представлена в табл. 82. Из нее следует, что азатиоприн по 50 мг в день помогает снизить дозу кортикостероидов. С учетом опасности побочных эффектов кортикостероидной терапии это особенно важно у больных пожилого возраста.

Напротив, монотерапия азатиоприном не приводит к развитию ремиссии. Однако этот препарат может помочь сохранить ремиссию, которая достигается при проведении монотерапии кортикостероидами и комбинированной терапии. Если цель лечения достигнута, то кортикостероиды постепенно отменяют (дозы снижают на 2,5 мг каждые 14 дней) и дальше назначают необходимую в таких случаях монотерапию азатиоприном в дозе 2,5 мг/кг (т.е. в дозе, существенно более высокой, чем при проведении комбинированной терапии).

Наряду с применением различных лекарственных препаратов для лечения основного заболевания целесообразна длительная терапия, направленная на предупреждение осложнений со стороны костной системы. Как правило, мы назначаем пожилым пациентам кальций (1–1,5 г ежедневно) и витамин D (1000 ЕД в день) под контролем уровня кальция в сыворотке, надеясь при этом на то, что такое лечение по крайней мере затормозит развитие остеопороза, который наблюдается почти у 50% больных хроническим аутоиммунным гепатитом.

Многочисленные другие препараты (циклоsporин, хлорамбуцил, 6-меркаптопурин) применялись в отдельных исследованиях для лечения хронического аутоиммунного гепатита. Принимая во внимание высокую эффективность схемы, приведенной выше и выраженные побочные эффекты при использовании перечисленных лекарственных средств, мы редко прибегаем к их назначению.

Противопоказаниями для проведения лекарственной терапии служат сахарный диабет, тяжелый остеопороз, обострение язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 82

Лечение аутоиммунного гепатита

	Монотерапия кортикостероидами	Комбинированная терапия с включением 50 мг азатиоприпа
1-я неделя	60	30
2-я неделя	40	30
3-я и 4-я недели	30	20
5-я и 6-я недели	25	15
7-я неделя	20	12,5
Оптимальная суточная доза	15-20 мг	10 мг
Рецидив	Первоначальная терапия	

Абсолютными противопоказаниями для лечения азатиоприном являются лейкопения и тромбоцитопения. Частота тяжелых побочных эффектов возрастает по мере увеличения длительности лечения, а также при гипоальбуминемии, приводящей, возможно, к повышению концентрации несвязанных глюкокортикоидов. Значительное снижение активности холинэстеразы также заметно повышает частоту побочных эффектов при длительной терапии.

Как лучше всего контролировать ход лечения?

Контроль за ходом лечения, который проводится вначале еженедельно, затем 1 раз в 2 нед и, наконец, 1 раз в месяц, включает в себя исследование активности ГПТ, уровня билирубина, содержания глюкозы в крови, концентрации электролитов в сыворотке, а также определение числа лейкоцитов и тромбоцитов. Если ситуация остается стабильной, то уже контроля только уровня ГПТ, содержания билирубина и концентрации электролитов оказывается достаточно, чтобы прогнозировать эффективность лечения. При успешной терапии снижаются уровень билирубина, повышенное содержание фракции гамма-глобулинов и уменьшаются показатели активности трансаминаз. Большинство больных чувствуют себя через полгода лечения значительно лучше. Однако примерно у 3/4 всех пациентов для достижения ремиссии требуется лечение в течение 2 лет. Продолжение лечения до 4 лет приводит к развитию клинической и биохимической ремиссии почти у всех больных.

Какой должна быть продолжительность лечения?

После 6 мес лечения улучшение гистологической картины наблюдается менее чем у 10% больных, поэтому с самого начала приходится рассчитывать на то, что лечение будет продолжаться как минимум 1 год, а часто и дольше.

Само собой разумеется, что лечение прекращается, если возникают серьезные побочные эффекты или (что бывает редко) больной оказывается резистентным к проводимой терапии.

Как долго продолжать лечение после достижения ремиссии?

Ремиссия характеризуется уменьшением выраженности клинических симптомов заболевания и нормализацией печеночных проб при лечении в течение года. Стихание клинических симптомов в сочетании по меньшей мере с 50% улучшением всех печеночных проб в течение 1-го месяца лечения до уровня, превышающего нормальные показатели менее чем в 2 раза, рассматривается как признак полной ремиссии. Напротив, частичная ремиссия определяется как уменьшение выраженности клинических симптомов в сочетании по меньшей мере с 50% улучшением показателей печеночных проб в течение первых 2 мес лечения с последующим снижением активности ферментов, которая, однако, в течение года не достигает нормального уровня.

Основываясь на патогенетических особенностях заболевания, можно предположить, что ряду пациентов показана поддерживающая терапия низкими дозами глюкокортикоидов в течение всей жизни.

Пока еще трудно выделить из всей массы больных эту группу. Способствует ли определение антител против мембранного липопротеина, специфичного для печени, своевременному выявлению таких больных, остается неясным. До сих пор в клинической практике после достижения клинической и биохимической ремиссии (обычно через 2 года лечения) иммуносупрессивную терапию постепенно прекращают. Решающее значение здесь имеет очень медленное снижение дозы кортикостероидов. На этой стадии делают много ошибок: рекомендуется снижать дозу кортикостероидов на 1 мг в месяц. Правда, по-прежнему приходится сталкиваться с тем, что при значительном снижении дозы (например, до 5 мг/сут) у части пациентов возникает рецидив заболевания. У других больных ремиссия может сохраняться при применении минимальных доз преднизолона (иногда порядка 2,5 мг/сут) в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном.

Если больной получает комбинированную терапию, американские авторы предлагают после окончания лечения кортикостероидами продолжить прием азатиоприна еще в течение 1 мес и затем его сразу отменить.

После окончания лечения проводится контрольная биопсия печени. Если гистологическая картина свидетельствует о незначительной инфильтрации печени и признаках хронического персистирующего гепатита, то больного берут под динамическое наблюдение с рекомендацией ежемесячного контроля уровня ГПТ и показателей электрофореза белков сыворотки. Результаты обоих методов дают возможность не только оценить активность заболевания печени в процессе лечения, но и предсказать развитие рецидива.

При проведении такого контроля установлено, что у большого числа больных (до 75%) в течение 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии возникают ранние рецидивы заболевания. Рецидивы клинически характеризуются ухудшением общего самочувствия (повышение утомляемости, снижение работоспособности, артралгии). При биохимическом исследовании при этом отмечают повышение активности ГПТ (более чем в 3 раза по сравнению с нормой) и уровня гамма-глобулинов, а при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки хронического агрессивного гепатита.

При развитии рецидива вновь проводят лечение по приведенной выше схеме, причем вероятность повторного достижения ремиссии остается достаточно высокой.

Какой должна быть дальнейшая тактика при резистентности к проводимой терапии?

Первичная резистентность к лечению, проводимому по всем правилам, встречается у 5-14% больных с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гепатита.

Последние результаты свидетельствуют, что эту небольшую группу пациентов можно четко выделить уже через 14 дней после начала лечения: показатели печеночных проб (активность трансаминаз, концентрация билирубина, электрофорез белков сыворотки) у них не улучшаются, а субъективное самочувствие остается прежним или даже ухудшается.

У таких больных высокая летальность в ранний период заболевания. В настоящее время считается, что пациенты этой группы (прежде всего при

обнаружении у них начальных гистологических признаков мультилобулярного некроза гепатоцитов) подлежат обязательной консультации в центре трансплантации печени. То же относится и к больным, которые на фоне лечения или после его окончания вновь поступают в клинику с рецидивом, резистентным к проводимой терапии.

Медикаментозное лечение у таких больных оказывается, как правило, неэффективным, и повторные попытки продолжения терапии высокими дозами кортикостероидов обычно приводят лишь к потере драгоценного времени.

Прогноз аутоиммунного гепатита после трансплантации печени остается хорошим. 5-летняя выживаемость, согласно опубликованным сообщениям, превышает 90%. До сих пор нет упоминаний о случаях повторного развития аутоиммунного гепатита в пересаженной печени (ситуация, противоположная той, которая наблюдается при билиарном циррозе печени). После трансплантации печени у больных аутоиммунным гепатитом исчезают серологические маркеры аутоиммунного процесса.

В заключение следует отметить, что после введения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии прогноз аутоиммунного гепатита значительно улучшился. Иммуносупрессивная терапия стала стандартом в лечении больных данной группы. В отличие от циррозов печени вирусной или метаболической природы, развитие у больных аутоиммунным гепатитом в конечной стадии цирроза печени первичной гепатоцеллюлярной карциномы представляет собой исключительную редкость. Основными причинами смерти больных аутоиммунным гепатитом в конечной стадии являются печеночная недостаточность, септицемия и спонтанный бактериальный перитонит.

12.6.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

В настоящее время аутоиммунный гепатит хорошо идентифицируется на основании клинических и в первую очередь биохимических признаков и подразделяется на подгруппы.

Диагностика заболевания в обычных случаях оказывается нетрудной на основании характерной клинической картины с нарушениями функции печени, включающей в себя общие симптомы, а также признаки выраженных иммунных реакций в виде значительного повышения СОЭ, очень высокой концентрации IgG, иммунных феноменов антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, повышение уровня гамма-глобулинов. Чем быстрее на основании клинических, гистологических и лабораторных данных (прежде всего иммунологических исследований) подтверждается диагноз заболевания и чем быстрее начинается лечение, тем более благоприятен прогноз.

Доказано, что *длительное* (у некоторых больных — в течение всей жизни) *лечение* глюкокортикоидами в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном увеличивает продолжительность их жизни. Терапия дает хороший эффект и приводит более чем у 80% больных к развитию ремиссии заболевания, но не предотвращает у многих пациентов перехода гепатита в цирроз печени в отдаленные сроки. Лечение должно проводиться многие

годы, а у некоторых пациентов — пожизненно. У большого числа больных для сохранения ремиссии заболевания достаточны очень низкие дозы (менее 5 мг/сут). Если иммуносупрессивная терапия быстро прекращается, то неизбежно возникает рецидив заболевания. Однако даже в тех случаях, когда иммуносупрессивная терапия проводится по всем правилам, более чем у половины больных все равно развивается рецидив заболевания, который все же, как правило, удается купировать при повторной терапии.

Наиболее частые *ошибки лечения* связаны со слишком поздним началом терапии у лиц с клиническими проявлениями заболевания, слишком высокими поддерживающими дозами глюкокортикоидов после достижения ремиссии, слишком быстрой отменой стероидной терапии. Небольшая часть больных по не понятным пока причинам не отвечает на лечение кортикостероидами. Выживаемость таких пациентов можно повысить с помощью трансплантации печени. Примерно у 10% больных хроническим аутоиммунным гепатитом первоначальный диагноз оказывается ошибочным. На основании клинических признаков таким больным ставят диагноз «острый гепатит невыясненной этиологии». У этих пациентов сохраняется повышенная активность ферментов и обнаруживаются выраженные иммунные реакции. Этим больным также хорошо помогает терапия кортикостероидами.

12.7. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона представляет собой редко встречающееся заболевание обмена веществ, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Ген болезни Вильсона распространен во всем мире с частотой 1:180. Частота гомозиготных больных составляет 1 на 30 000 новорожденных. Несмотря на такую редкость, своевременное распознавание данного заболевания имеет большое значение, поскольку без лечения оно всегда заканчивается летально. У всех пациентов моложе 30 лет с «этиологически неясным поражением печени» следует думать и о возможности болезни Вильсона.

12.7.1. КЛИНИКА

Клинические признаки заболевания проявляются, как правило, в возрасте 6–25 лет. Первыми симптомами болезни Вильсона могут быть особенности поведения и неврологические нарушения.

Двигательные расстройства, напоминающие паркинсонизм или хорею, неустойчивое настроение, трудности при письме и разговоре, нарушения поведения и т.д. нередко приводят к тому, что больные первоначально поступают в неврологические отделения. Важно указать на то, что диагностически очень важное роговичное кольцо (кольцо Кайзера—Флейшера) как облигатный симптом заболевания можно обнаружить у всех больных с неврологическими симптомами, хотя часто лишь при помощи щелевой лампы. Изменения печени при болезни Вильсона могут быть многообразными. «Этиологически неясный хронический гепатит» и фульминантный гепатит, обычно сопровождающийся гемолизом (к счастью, встречающийся существенно реже), служат характерными печеночными проявлениями заболевания. Напротив, изменения костей, почек и (очень редко) сердца отходят в ряду начальных симптомов болезни Вильсона на задний план.

12.7.2. ДИАГНОСТИКА

Точный диагноз болезни Вильсона можно поставить у большинства пациентов на основании небольшого числа критериев. У многих больных обнаруживается отчетливое снижение концентрации церулоплазмина в сыворотке ниже 20 мг/дл (в среднем около 5 мг/дл). Кроме того, выявляется типичное роговичное кольцо Кайзера—Флейшера. Трудности могут возникать тогда, когда есть исключительно печеночные проявления, поскольку в таких ситуациях кольцо Кайзера—Флейшера (особенно у молодых людей) может отсутствовать, или у тех больных, у которых концентрация церулоплазмина превышает 20 мг/дл. В свою очередь кольцо Кайзера—Флейшера или снижение уровня церулоплазмина в сыворотке (но не оба этих признака одновременно) могут наблюдаться у пациентов, не страдающих болезнью Вильсона. Первая ситуация бывает в очень редких случаях первичного билиарного цирроза или хронического холестаза. Однако у таких больных всегда отмечается нормальная или даже повышенная концентрация церулоплазмина в сыворотке. Уровень церулоплазмина в сыворотке снижен примерно у 20% гетерозиготных носителей гена Вильсона. Это означает, что сама по себе концентрация церулоплазмина в сыворотке, взятая в изолированном виде, не может служить достаточным критерием для диагностики болезни Вильсона. В этих редких случаях большое значение имеют определение концентрации меди в печени и обнаружение хронического гепатита. Концентрация меди в печени менее 250 мкг/г (по сухому остатку) почти полностью исключает болезнь Вильсона как причину хронического гепатита. В таких случаях нужно предполагать, что больной является здоровым гетерогенным носителем.

Уровень меди в моче является важным маркером, подтверждающим диагноз заболевания, при условии, что исследуют правильно собранную мочу и не допускают лабораторных неточностей. Выделение меди с мочой, более 100 мкг/сут (норма: меньше 50 мкг/сут) может рассматриваться как подтверждение предположения о болезни Вильсона.

При подозрении на *фульминантную форму болезни Вильсона* ключ к диагностике, помимо всегда имеющегося гемолиза, лежит в обнаружении непропорционально низкого уровня щелочной фосфатазы по сравнению с повышенной в большинстве случаев активностью трансаминаз, желтухе и выявлении гистологических признаков некроза гепатоцитов. Такая ситуация у больного в возрасте между 17 и 19 годами с внезапно развившейся печеночной недостаточностью, значительным повышением содержания меди в моче (больные с фульминантной формой болезни Вильсона выделяют иногда несколько миллиграммов меди в течение суток!), роговичным кольцом Кайзера—Флейшера позволяет поставить правильный диагноз. Важно, что при фульминантном течении болезни Вильсона концентрация церулоплазмина не снижена и активность трансаминаз около 100 Е/л вполне может соответствовать такой картине заболевания.

В отличие от лабораторных исследований, гистологические изменения при болезни Вильсона не характерны: сначала чаще обнаруживаются признаки стеатоза, далее — фиброза и, наконец, — цирроза. Правильной трактовке гистологических изменений помогают специфические клинические

признаки. Внепеченочными проявлениями при болезни Вильсона могут служить катаракта «в виде подсолнечника», голубое прокрашивание основания ногтя (все ногтевое ложе становится голубым, но не цианотичным) и частые изменения кожи в области края большеберцовой кости по типу «меланоза».

12.7.3. ЛЕЧЕНИЕ

Болезнь Вильсона представляет собой наследственное нарушение обмена меди, сопровождающееся отложением меди, в первую очередь в головном мозге и/или в печени. Без лечения это заболевание всегда заканчивается смертью.

Болезнь Вильсона относится к редким формам тяжелых хронических поражений печени у лиц молодого возраста. Однако в настоящее время мы располагаем возможностями его эффективного лечения, правда, только симптоматического.

При своевременном начале и соблюдении всех правил лечения продолжительность жизни больных не сокращается.

В чем заключается цель лечения?

Цель лечения заключается в своевременном воздействии на первичные дефекты билиарной секреции меди, лежащие в основе болезни Вильсона (абсорбция меди при болезни Вильсона не выше нормы). Это воздействие предотвращает развитие необратимых изменений в органах и в конечном итоге смертельный исход.

Цель лечения достигается благодаря продолжительному применению D-пенициллина (DPA) [(торговое название препарата «металкаптазе» (metalcaptase)] Длительный перерыв в лечении влечет за собой опасность фульминантного течения болезни Вильсона, как правило, со смертельным исходом.

Когда следует начинать лечение?

Установление диагноза болезни Вильсона является показанием к немедленному началу лечения.

Какие исследования необходимо провести перед началом лечения?

Для объективной оценки течения заболевания и своевременного распознавания возможных побочных эффектов лекарственной терапии рекомендуется не только определение показателей функции печени перед началом лечения, но и детальное гематологическое обследование, включая изучение параметров гемолиза.

Необходимо также тщательное исследование неврологического статуса до начала лечения. Исходная ситуация может потребовать и рентгенологического исследования костей (кистей, локтевых и коленных суставов, поясничного отдела позвоночника), облегчающего наблюдение за больным.

Результаты исследования с помощью щелевой лампы обычно уже имеются исходно. Базальная экскреция меди с мочой в течение суток также, как уже говорилось, может помочь и в наблюдении за течением заболевания.

Еще более ценным следует считать определение *свободной* меди в сыворотке (разница между общим содержанием меди в сыворотке и содержанием меди, связанной с церулоплазмином), поскольку этот параметр чрезвычайно полезен для оценки эффективности проводимого лечения. Уровень свободной меди на фоне лечения должен оставаться ниже 20 мкг/дл. Если лечение контролируют по экскреции меди с мочой, то сначала отмечается выраженное повышение выделения меди, которое через несколько месяцев стабилизируется на уровне примерно 0,5 мг/сут.

Каким больным необходимо проводить лечение?

Не вызывает сомнений, что у пациентов с клиническими проявлениями заболевания лечение должно проводиться в течение всей жизни. До недавнего времени, однако, оставалась неясной тактика ведения больных на доклинической стадии заболевания, которые часто выявляются случайно при профилактических осмотрах. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что быстрое начало длительного лечения дает хорошие результаты и у этих пациентов. Все 30 больных с доклинической стадией болезни Вильсона, которым было назначено лечение ДРА (в суточной дозе 500–750 мг/сут), оставались практически все здоровыми на протяжении наблюдения — до 26 лет, и лишь у 2 пациентов после начала терапии отмечались преходящие неврологические нарушения!

Эти данные показывают, что длительное применение ДРА эффективно не только у больных с клиническими проявлениями болезни Вильсона, но и у пациентов на доклинической стадии заболевания.

Как следует проводить лечение?

В настоящее время для лечения больных с болезнью Вильсона применяется стандартная схема, оправдавшая себя в течение нескольких десятилетий, которая включает ДРА по 20 мг/(кг сут) с распределением этой дозы на 3 приема. Таблетки принимают до еды. Поскольку ДРА является специфическим антагонистом пиридоксина, больному назначают ежедневно 25 мг пиридоксина. Общая суточная доза ДРА, в том числе и у пациентов с тяжелым клиническим течением заболевания, не должна намного превышать 2 г (по крайней мере, более высокие дозы препарата не следует применять дольше 3 мес) из-за опасности геморрагической дерматопатии, вызываемой ДРА.

Как долго должно проводиться лечение?

Болезнь Вильсона представляет собой наследственное заболевание, в связи с чем пациента невозможно полностью вылечить с помощью лекарственной терапии. Симптоматическое медикаментозное лечение должно продолжаться *пожизненно*. Оно становится излишним только тогда, когда больному проводится трансплантация печени. Однако тяжелые побочные эффекты, связанные с терапией ДРА, могут потребовать применения других способов лечения (см. ниже).

Чем грозит прекращение медикаментозного лечения?

Драматические последствия самовольного (или по совету врача) прекращения лечения ДРА возникают не сразу. Лишь спустя несколько месяцев

при отсутствии клинических симптомов обнаруживается повышение уровня трансаминаз. Как правило, проводят простое «наблюдение» за больным без возобновления лекарственной терапии. Спустя короткое время внезапно развертывается драматическая картина прогрессирующей печеночной недостаточности, обычно приводящей к смерти. Из 11 пациентов с болезнью Вильсона, которые прекратили лечение, 8 умерли (в среднем всего через 2,6 года), причем 6 из них — от фульминантного гепатита. Только 1 пациента удалось спасти с помощью трансплантации печени.

Таким образом, прекращение терапии ДРА, мотивированное «нормализацией функциональных печеночных проб», хорошим субъективным самочувствием или значительной регрессией неврологических симптомов, является серьезной ошибкой, если не оправдано тяжелыми побочными эффектами.

Когда нужно снижать дозу ДРА?

В начальный период лечения болезни Вильсона пациентам можно назначать высокие (более 2 г), а в течение короткого времени даже очень высокие (до 3 г) дозы ДРА. При последовательном лечении показатели функции печени улучшаются (табл. 83). Уменьшаются тремор и ригидность, речь становится более ясной и понятной, нормализуются пробы, связанные с письмом. Это улучшение возможно только через несколько месяцев (а иногда и через несколько лет) после начала лечения. Не следует рассматривать отсутствие регресса или исчезновения роговичного кольца при хорошем клиническом состоянии больного как плохой прогностический признак. Однако противоположная ситуация, когда вновь определяется отложение меди, может служить признаком того, что больной нерегулярно принимает назначенные ему препараты.

Как осуществлять контроль за лечением?

При наблюдении за больными большое значение имеет контроль исходно определенных параметров.

Прогностическую ценность имеет исследование концентрации церулоплазмина в сыворотке, которая на фоне лечения может возрастать, уменьшаться или оставаться без изменений. Это может наблюдаться у немногочисленных больных, у которых до начала лечения была нормальная

Таблица 83

Эффективность D-пенициллина в течение 1 года при лечении болезни Вильсона (по Scheinberg и Sternlieb, 1984)

	Больные	
	получавшие лечение	улучшение
– отеки, асцит, желтуха	16	12 (75%)
– ГОТ, ГПТ	41	30 (73%)
– протромбиновое время	15	9 (60%)
– уровень альбуминов	18	15 (83%)

концентрация церулоплазмина. Причина такой динамики медь-транспортирующего белка еще не установлена.

Естественно, что самым лучшим способом контроля является регулярное определение концентрации меди в самой ткани печени. Однако повторные биопсии печени с определением концентрации меди целесообразны лишь при сохраняющихся неясностях в отношении эффективности лечения. Кроме того, даже при достаточно эффективном лечении гистологическая картина цирроза печени может оставаться без изменений. Терапия DPA приводит не только к улучшению лабораторных показателей, но и к положительной динамике гематологических и неврологических симптомов. Увеличение органов (гепатомегалия, спленомегалия) на фоне лечения сохраняется.

Если в процессе лечения отмечается положительная динамика субъективных симптомов и объективных данных, то можно поставить вопрос о переходе на более низкие дозы поддерживающей терапии (DPA порядка 750 мг/сут). Не в последнюю очередь это связано с побочными эффектами препарата.

Особенно показано в таких ситуациях регулярное определение содержания свободной меди в сыворотке — важного параметра эффективности лечения.

Какие побочные эффекты возможны на фоне лечения?

При медикаментозном лечении, проводимом в течение всей жизни, огромную важность приобретают, естественно, побочные эффекты лекарственной терапии и их своевременное распознавание. Выше уже говорилось о том, что определение параметров эффективности лечения не только имеет прогностическое значение для оценки течения заболевания, но и ставит своей целью максимально возможное снижение дозы DPA при сохранении ее эффективности.

Применение DPA оказывается успешным у большинства пациентов с болезнью Вильсона, хотя оно и не лишено потенциальных побочных эффектов. Описаны гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз), нефротический синдром, полимиозиты и лекарственно обусловленный холестаз. Кроме того, возможно появление кожных изменений и симптомов миастении. Нередко встречаются ранние аллергические реакции (в первые 10 дней лечения). В таких случаях целесообразно снизить дозу препарата и продолжить лечение с ее постепенным повышением и возможным добавлением антигистаминных средств.

Однако побочные эффекты, указывающие на непереносимость DPA, отмечаются очень редко. Частота таких случаев не более 2%. Этим пациентам показано альтернативное медикаментозное лечение (см. ниже).

Наряду с возможным побочным влиянием DPA на почки, мышечную систему, кожу, систему кроветворения необходимо обратить внимание на то, что примерно у 20% пациентов с неврологическими нарушениями в первые недели терапии возможно ухудшение состояния с последующей постепенной положительной динамикой неврологических симптомов. Причина такого течения остается неясной. Обсуждается значение быстрого поступления мобилизованной меди в головной мозг. Нужно ли в такой ситуации применять в качестве средства выбора тетрагиомолибдат

(tetrahiomolybdat), как рекомендуется в отдельных сообщениях, окончательно еще не решено.

Существуют ли альтернативные возможности медикаментозной терапии при непереносимости ДРА?

Лишь немногие пациенты с болезнью Вильсона действительно полностью не переносят ДРА. Поскольку без лечения заболевание всегда заканчивается смертью, в случаях непереносимости ДРА срочно встает вопрос об альтернативном лечении. Такое лечение предполагает назначение другого хелатобразующего препарата — триэтилентетрамина (tridylentetramin в Германии на фармацевтическом рынке пока этого препарата нет) или цинка в виде его сульфата или ацетата. Переносимость триэтилентетрамина обычно хорошая. Препарат назначают в дозе до 800 мг 3 раза в день. Его эффективность подтверждена как на доклинической стадии болезни Вильсона, так и у больных с клиническими проявлениями заболевания.

Цинк не оказывает хелатобразующего действия; он блокирует всасывание меди в кишечнике. Цинк вызывает в слизистой оболочке кишечника образование металлотioniна (metallothionein), вследствие чего образуются комплексы с медью, поступающей с пищей. В результате всасывание меди уменьшается. Образовавшиеся комплексы выводятся с калом. В терапевтических целях применяют ацетат и сульфат цинка, причем ацетат цинка переносится лучше и реже вызывает диспепсические расстройства. Стандартная доза препаратов цинка составляет 50 мг 3 раза в день. Следует обращать внимание на то, чтобы каждая доза препарата принималась по крайней мере за 1 ч до еды или питья (за исключением воды).

Если в качестве побочных эффектов возникают боли в верхней половине живота или тошнота (обычно утром), то больным рекомендуют принимать первую утреннюю дозу препарата между завтраком и обедом. Как правило, указанный режим лечения переносится существенно лучше, чем прием препарата до завтрака.

В качестве контроля эффективности терапии цинком также рекомендуется определять содержание свободной (не связанной с церулоплазмином) меди в сыворотке, которое должно оставаться ниже 20 мк/дл.

Диетические ограничения, рекомендуемые при болезни Вильсона, не очень значительные. Печень, а также моллюски содержат много меди, поэтому этих продуктов (по крайней мере, в начале лечения) следует избегать.

В качестве утешения можно сообщить, что пациентам с болезнью Вильсона в случаях эффективного медикаментозного лечения американские гепатологи полностью не возбраняют употребление «маленькой порции паштета из гусиной печени» (может быть, даже с добавлением небольшого количества хороших пряностей? — *Примеч. авт.*).

Должна ли продолжаться медикаментозная терапия болезни Вильсона во время беременности?

Беременность пациентки, страдающей болезнью Вильсона, при успешном лечении ДРА не является большой редкостью. Медицинские противопоказания для беременности при данном заболевании отсутствуют (при

условии, что у больной перед зачатием нормализовался обмен меди). Одно время гепатологи рекомендовали таким пациенткам полностью прекратить прием DPA в первые 3 мес беременности. Однако с учетом новых данных подходы к терапии в указанных случаях изменились. Сейчас считается целесообразным продолжение приема DPA и во время беременности. Некоторые авторы рекомендуют в такой ситуации снизить дозу DPA до 750 мг в день. К настоящему времени у матерей, страдавших болезнью Вильсона и продолжавших во время беременности длительную терапию DPA, родилось более 100 здоровых детей. Эти данные показывают, что ни DPA, ни EDTA не оказывают отрицательного тератогенного действия.

Таким образом, при болезни Вильсона нет противопоказаний для беременности, которые были бы обусловлены неблагоприятными последствиями для ребенка. Наблюдение и обследование 34 детей, отцы которых страдали болезнью Вильсона, также не выявило у них каких-либо отклонений.

Существуют ли альтернативные методы лечения при неэффективности медикаментозной терапии?

У небольшой группы пациентов с болезнью Вильсона, несмотря на проводимую по всем правилам терапию с использованием высоких доз DPA, отмечается прогрессирующее ухудшение. У других больных может возникнуть фульминантная форма заболевания. Можно выделить 2 варианта развития событий.

1. Прежде не распознанная болезнь Вильсона манифестирует впервые как «фульминантный гепатит невыясненной этиологии». Заболевание часто протекает типично, с гемолитической анемией, низким уровнем щелочной фосфатазы, тяжелой энцефалопатией и почечной недостаточностью.

2. Фульминантное течение заболевания возникает после прерывания длительной терапии. Как правило, такой вариант развивается через несколько месяцев после прекращения терапии (см. выше).

Как при резистентности больных к терапии DPA, так и в особенности при фульминантном течении заболевания прогноз болезни Вильсона оказывается неблагоприятным и больные умирают в течение 2 мес.

Стратегия лечения таких пациентов предполагает применение на начальном этапе интенсивных методов терапии (как в случаях фульминантного гепатита) с последующей трансплантацией печени, которая является единственным выходом из этой (в противном случае безнадежной) ситуации. К настоящему времени трансплантация печени успешно выполнена примерно у 50 пациентов с болезнью Вильсона, причем основным показанием к ее проведению служил фульминантный некроз гепатоцитов. Трансплантация печени не показана, если на передний план в клинической картине болезни Вильсона выступают неврологические проявления и нет признаков печеночной недостаточности. Если трансплантация печени оказывается успешной, то метаболические нарушения исчезают и пациента с болезнью Вильсона можно считать излеченным.

12.7.4. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Болезнь Вильсона представляет собой наследственно обусловленное нарушение обмена меди, которое приводит к развитию хронического за-

болевания печени уже в молодом возрасте и без лечения всегда заканчивается смертью. Диагностика заболевания может быть достаточно трудной.

О возможности данного заболевания следует думать у всех больных моложе 30 лет с этиологически не ясным поражением печени при неврологических симптомах и особенностях поведения, часто оказывающихся ведущими в клинической картине, треморе и ригидности, а также характерном роговичном кольце Кайзера—Флейшера.

Диагноз заболевания основывается на обнаружении сниженной концентрации церулоплазмина в сыворотке (менее 20 мг/дл). Лишь у 4 из 475 пациентов с болезнью Крона концентрация церулоплазмина в сыворотке превышала 20 мг/дл! Правда, само по себе выявление сниженной концентрации церулоплазмина еще не доказывает болезнь Вильсона. Однако обнаружение роговичного кольца Кайзера—Флейшера с помощью щелевой лампы в сочетании с низкой концентрацией церулоплазмина в сыворотке почти всегда указывает на это заболевание. В сомнительных случаях диагноз может быть окончательно подтвержден результатами определения содержания меди в печени (резко повышенного) при одновременном выявлении гистологических изменений, соответствующих болезни Вильсона. Выделение меди с мочой в течение суток значительно возрастает. Однако этот метод может иногда давать ошибочные результаты, связанные с неправильным сбором мочи, загрязнением посуды и т.д.

Этиотропного *лечения* этого заболевания пока не существует.

Симптоматическое лечение с применением хелатобразующих препаратов, таких как ДРА [торговые названия препаратов троловол (trolovol), металкаптазе (metalcaptase)], проводимое в течение всей жизни, компенсирует, однако, этот дефект обмена веществ за счет повышенного выделения меди с мочой.

Контролируя эффективность лечения, можно отметить уменьшение выраженности клинических симптомов, нормализацию функциональных печеночных тестов, обратное развитие роговичного кольца Кайзера—Флейшера, а также улучшение гистологической структуры печени при проведении контрольной биопсии. Правда, цирроз печени (неактивный) может сохраняться в течение всей жизни. Регулярное определение содержания свободной меди в сыворотке, концентрация которой в случаях эффективного лечения сохраняется заметно ниже 20 мкг/дл, легко осуществимо.

Последовательно проводимая у пациентов с болезнью Вильсона (а также у бессимптомных носителей, выявленных в процессе обследования окружающих больного лиц) пожизненная терапия с применением ДРА способствует тому, что ожидаемая продолжительность жизни не уменьшается. В диагностике этого редкого заболевания ни в коем случае нельзя допускать ошибок!

Прекращение медикаментозного лечения при «нормальных печеночных пробах» и хорошем самочувствии пациентов с болезнью Вильсона следует считать серьезной ошибкой, поскольку оно чревато фульминантным течением заболевания со смертельным исходом.

Во время беременности также следует продолжать лечение. Серьезные побочные эффекты терапии ДРА встречаются редко, но могут обусловить у некоторых пациентов необходимость отмены препарата. Альтернативным

лечением в таких случаях становится применение триэтилентетрамина и препаратов цинка.

Хирургическое лечение (трансплантация печени) проводится при фульминантном течении болезни Вильсона, а также у больных, резистентных к консервативному лечению, т.е. тогда, когда, несмотря на проводимое по всем правилам лечение ДРА, прогрессивно ухудшаются функции печени с повышением уровня билирубина, падением содержания альбуминов, усилением изменений свертывающей системы крови. Фульминантное течение болезни Вильсона нельзя распознать по концентрации церулоплазмина. Вместе с тем в указанных случаях (обычно у больных в возрасте от 17 до 19 лет) обнаруживаются резкое снижение активности щелочной фосфатазы (в сравнении с умеренным повышением уровня трансаминаз) и другие признаки фульминантного некроза гепатоцитов.

Таким образом, перед практическим врачом стоит чрезвычайно ответственная задача, связанная с необходимостью активного исключения у каждого больного молодого возраста (до 30 лет) с хроническим гепатитом невыясненной этиологии болезни Вильсона. При выявлении этого заболевания врач должен наблюдать такого пациента в течение всей его жизни, постоянно побуждая больного к регулярному приему лекарственных препаратов.

12.8. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

12.8.1. ЧАСТОТА, ГЕНЕТИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным американских исследований, частота гена идиопатического гемохроматоза (ИГХ) среди всего населения составляет 6,7%. Частота мнoзиготного носительства равна приблизительно 0,45%. Это позволяет утверждать, что, в отличие от прежних представлений, гемохроматоз относится к числу наиболее частых наследственно обусловленных нарушений обмена веществ. Манифестные формы поражения печени, связанного с гемохроматозом, встречаются среди всего населения с частотой 2 случая на 1000 жителей!

Если и отец, и мать являются гетерозиготными (носителями дефектного гена), то вероятность появления гомозиготных детей (имеющих дефектный ген и клинически больных) составляет 1 : 4, гетерозиготных — 1: 2.

Примерно у трети гетерозиготных носителей обнаруживается умеренное повышение параметров обмена железа. В отличие от гомозиготных пациентов, которые в итоге все заболевают, у гетерозиготных лиц не развиваются манифестные формы ИГХ. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Отмечена его достоверная связь с типами HLA A3, B7 и B14.

Заболевание сопровождается отложением железа во многих органах (печень, поджелудочная железа, гипофиз, суставы, половые железы).

У гомозиготных лиц начиная с рождения в организме начинает постепенно накапливаться железо, пока, наконец, спустя многие годы, не манифестируют симптомы заболевания, обусловленные поражением органов вследствие задержки железа (рис. 65).

Ежегодное накопление железа заметно различается у гетерозиготных и гомозиготных мужчин и женщин (табл. 84). Если предположить, что такое

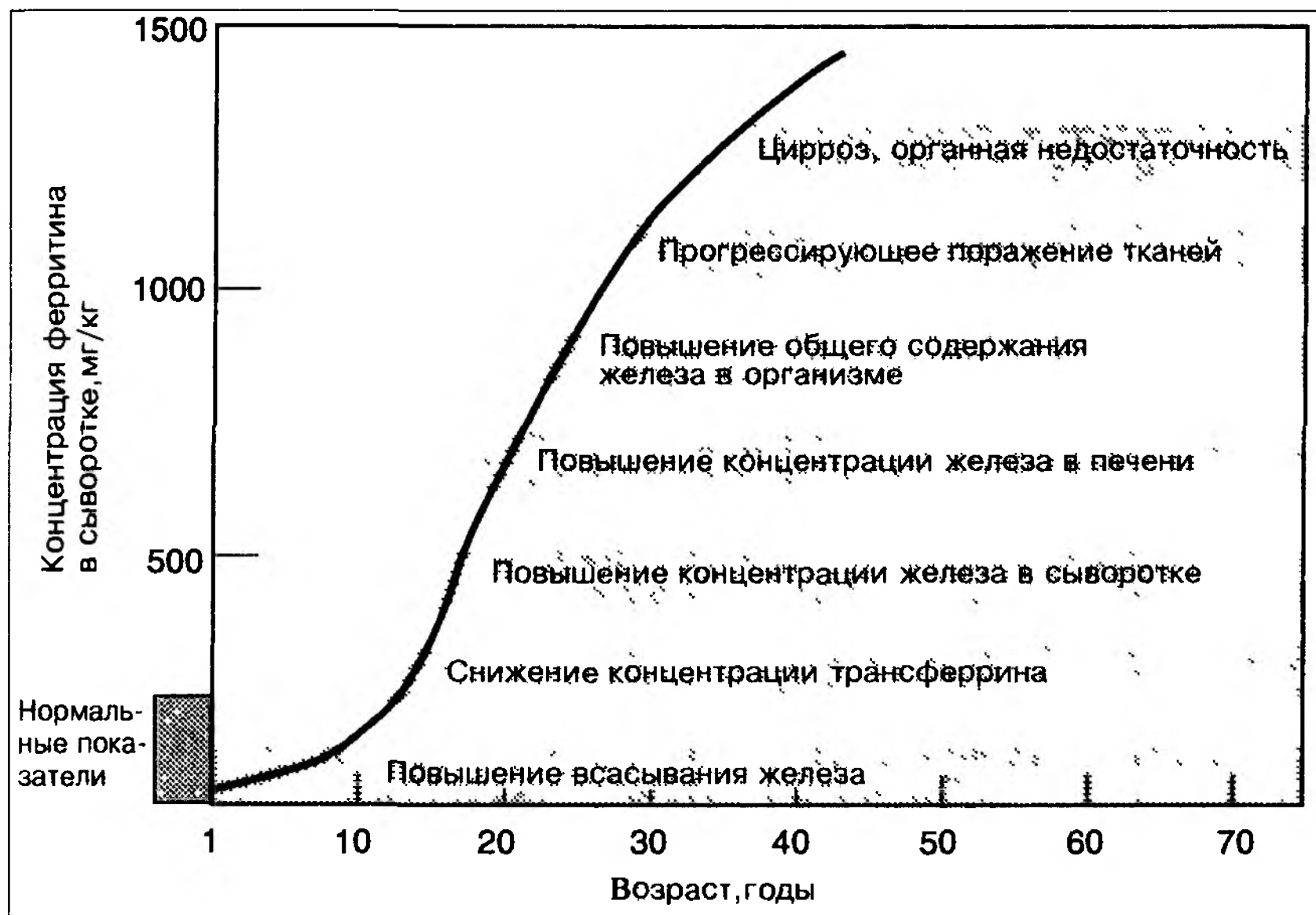


Рис. 65. Накопление железа у больных с ИГХ на протяжении их жизни

Таблица 84

Идиопатический гемохроматоз

Накопление железа	(г/год)
Гетерозиготные лица	0,07
Гомозиготные женщины	0,16
Гомозиготные мужчины	0,6

накопление железа, начиная с рождения, происходит постоянно, то у мужчин к 50-летнему возрасту в организме может накопиться 20 г железа — количество, достаточное для того, чтобы повреждения тканей стали заметными. Как раз в этот период при обследовании мужчин возникает подозрение на гемохроматоз.

12.8.2. КЛИНИКА

Классическое описание клинической картины ИГК рисует обычно мужчину среднего возраста, которого беспокоит утомляемость. Сексуальная активность снижена, частые жалобы на боли в суставах. При клиническом обследовании выявляется гепатомегалия.

Типичные изменения кожи в сочетании с диабетом обозначаются как «бронзовый диабет».

Какие симптомы приводят больного ИГХ к врачу?

На рис. 66 показано, что примерно у трети больных ИГХ заболевание не проявляется специфическими симптомами, а обнаруживается случайно.

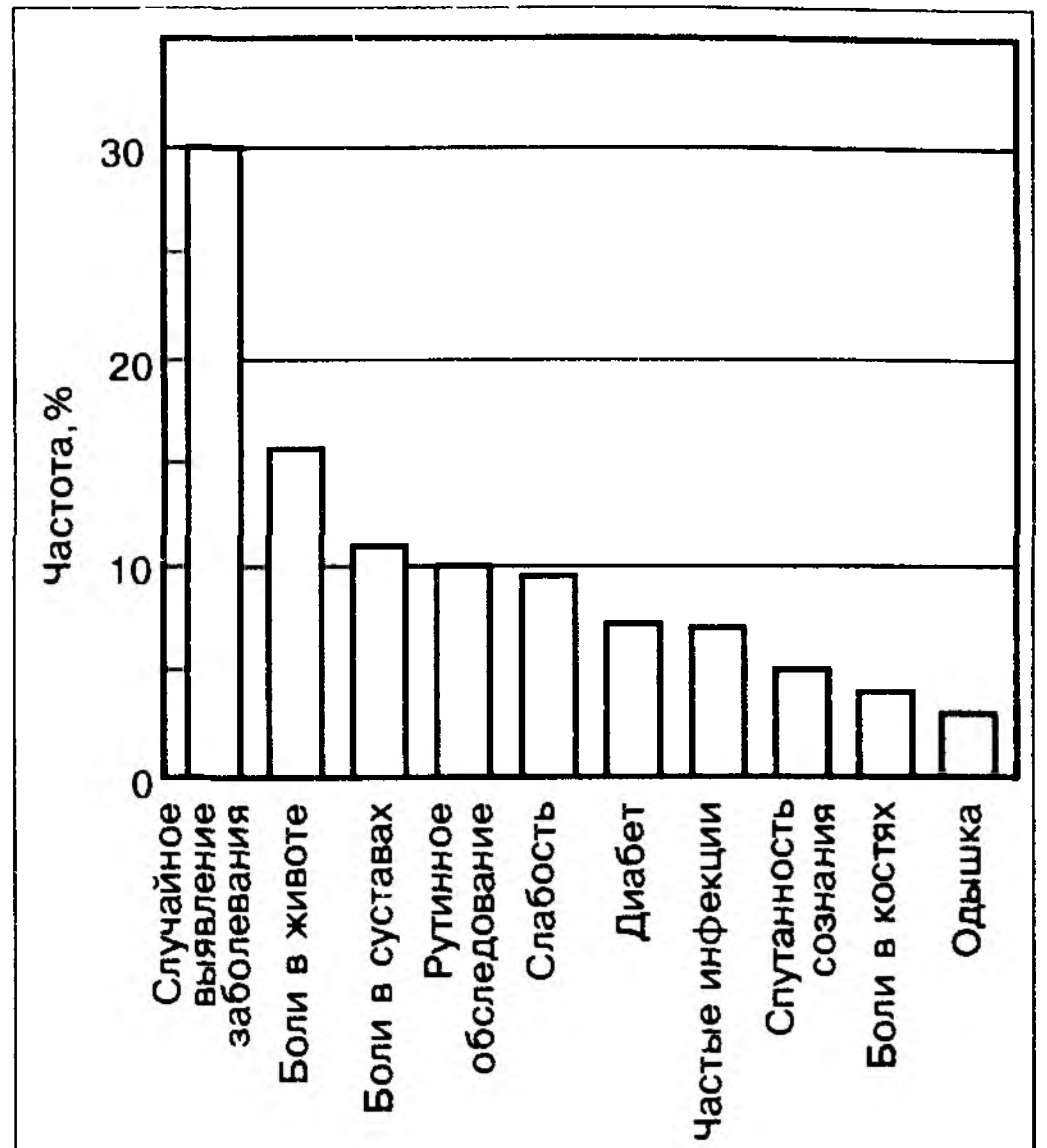


Рис. 66. Клинические симптомы у больных с ИГХ (по Р.С.Адамс: Amer. J. Med., 1991)

Какие симптомы заставляют врача думать о возможности ИГХ?

Данные, представленные на рис. 67, свидетельствуют, что гепатомегалия и патологически измененные печеночные функциональные пробы являются главными симптомами, на которых основывается диагностика заболевания.

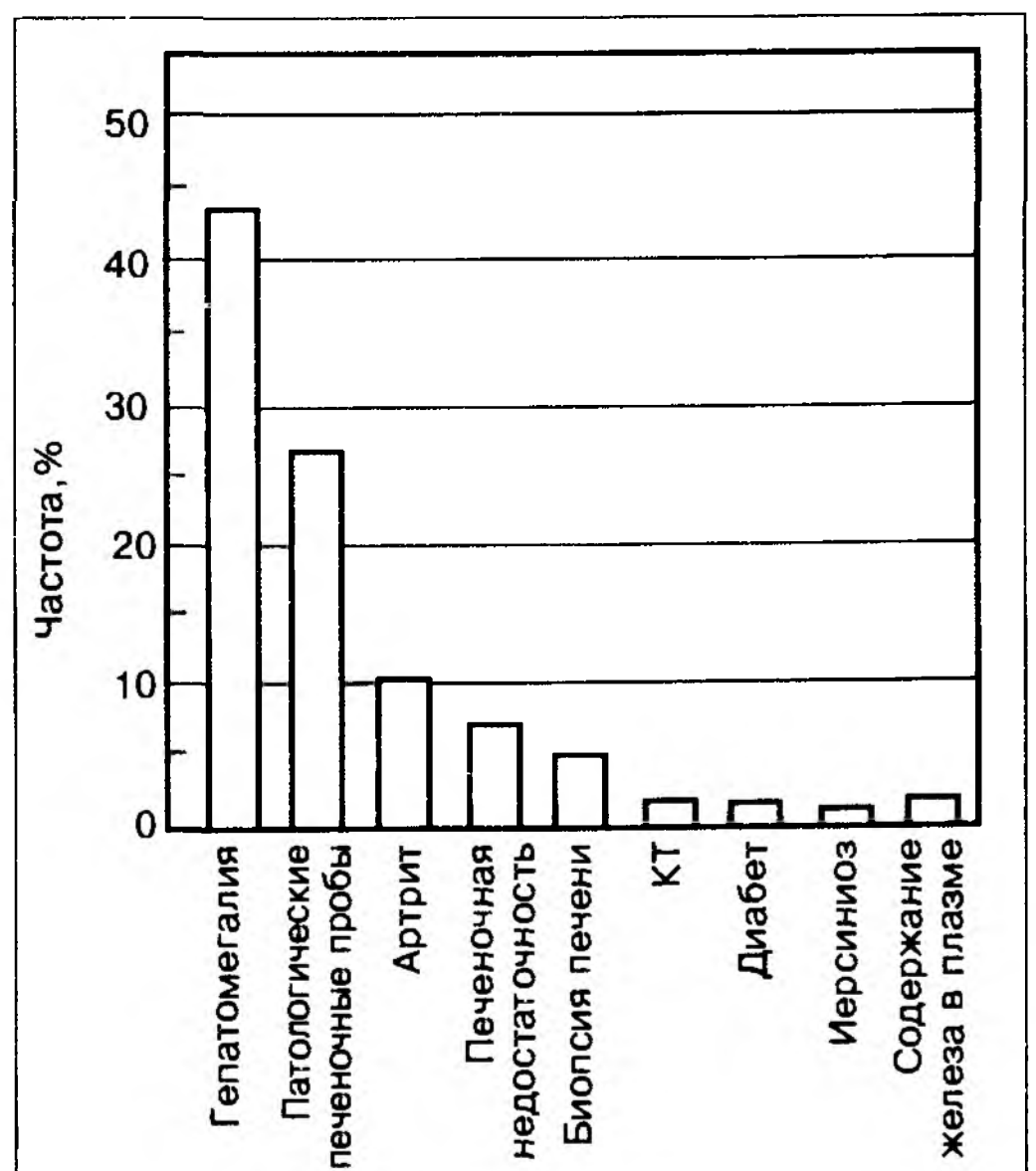


Рис. 67. Данные обследования у больных с ИГХ (по Р.С.Адамс: Amer.J.Med., 1991)

(кровопускания) может значительно улучшить прогноз заболевания и у «клинически здоровых» членов семьи с латентно протекающим ИГХ. Продолжительность жизни этих лиц в результате не снижается!

Какие лабораторные методы исследования целесообразно применять в качестве скрининговых тестов?

У родственников больного нужно определить концентрацию ферритина в сыворотке, поскольку это высоко чувствительный (85%) и специфичный (95%) метод. Кроме того, при концентрации ферритина в сыворотке более 700 мг/л возрастает вероятность развития фиброза или цирроза. Напротив, нормальная концентрация ферритина в сыворотке, особенно в сочетании с нормальным насыщением сывороточного трансферрина, имеет высокую отрицательную предсказывающую ценность (97%). Свободную железосвязывающую способность как отдельный параметр можно считать надежным признаком ИГХ. При увеличении насыщения трансферрина выше 62% подозрение на ИГХ становится очень серьезным. Подобное уменьшение железосвязывающей способности при алкогольных поражениях печени обнаруживается лишь в очень редких (исключительных) случаях.

Практически это означает, что если у «здорового» члена семьи концентрация ферритина более 700 мкг/л и одновременно есть высокое насыщение трансферрина, целесообразно перейти на следующую ступень диагностического поиска и провести биопсию печени с количественным определением железа. Если у таких пациентов (чаще всего не имеющих клинических симптомов) предположительный диагноз ИГХ находит гистологическое подтверждение, то назначают кровопускания, которые позволяют предотвратить кумуляцию железа и последующие повреждения органов.

Ни у лиц с подозрением на гемохроматоз, ни у родственников пациентов (при обследовании) применение неинвазивных методов не имеет существенного значения. Это относится как к КТ, так и к ЯМР. Если концентрация железа в печени становится очень высокой, то можно обнаружить определенную корреляцию между интенсивностью печеночных сигналов при ЯМР и концентрацией ферритина в сыворотке. Однако расхождения, обусловленные приборами и интерпретацией результатов исследования, могут быть очень значительными.

12.8.4. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гомозиготных больных проводится до развития осложнений, связанных с хроническим перенасыщением железом различных органов и систем. Воздействовать на избыточное всасывание железа у больных ИГХ с помощью лекарственных препаратов невозможно.

Цели терапии реализуются с помощью чрезвычайно эффективных (правда, лишь симптоматических) методов лечения.

Каким образом можно осуществить цели лечения?

Кровопускания остаются самым эффективным методом лечения больных ИГХ. При изъятии 500 мл крови из организма удаляются примерно

250 мг железа. Если вспомнить, что положительный баланс железа у больных гемохроматозом составляет в среднем 25 г (!), то становится очевидным, что нужно проводить кровопускания еженедельно в течение 2 лет, прежде чем запасы железа в какой-то мере иссякнут. Поскольку фактор времени играет существенную роль в плане предупреждения осложнений ИГХ (см. ниже), то при лечении таких больных, особенно в первые полгода после установления диагноза, необходимо стремиться к возможно более частым кровопусканиям. При отсутствии у больного с гемохроматозом анемии (уровень гемоглобина выше 12 г/дл) конкретная тактика лечения может быть следующей.

Кровопускания проводят еженедельно объемом около 500 мл до нормализации содержания ферритина в сыворотке. После этого поддерживающие кровопускания проводятся с различной частотой.

Поскольку ИГХ — наследственно обусловленное заболевание, связанное с повышенным всасыванием железа, полностью прекращать кровопускания нельзя. У некоторых больных удастся длительно поддерживать гомеостаз железа с помощью 4–6 кровопусканий в год объемом 500 мл каждое. Содержание железа в сыворотке начинает снижаться только тогда, когда концентрация ферритина падает ниже 30 нг/мл. Это означает, что после нормализации концентрации ферритина уровень железа еще долго может оставаться повышенным. Таким образом, определение содержания железа в сыворотке нельзя считать методом контроля эффективности кровопусканий при ИГХ.

Какие лабораторные параметры целесообразно контролировать при проведении кровопусканий у больных ИГХ?

Для контроля общего содержания железа в организме можно определять концентрацию ферритина в сыворотке. Если концентрация сывороточного ферритина падает ниже 50 мкг/мл, а насыщение трансферрина снижается до нормы, то правомерно делать вывод о существенной элиминации железа. В подобной ситуации можно увеличить интервалы между кровопусканиями (обычно до 1–2 кровопусканий объемом по 500 мл каждые 3 мес). Содержание железа в сыворотке в таких случаях падает ниже 100 мкг/дл. Если, однако, интервал между кровопусканиями оказывается слишком значительным, то уровень сывороточного железа, концентрация ферритина и насыщение трансферрина вновь быстро возрастают и становятся выше нормальных показателей. У таких больных нужно заново обдумывать и устанавливать интервалы между кровопусканиями. Если при контрольных исследованиях указанные параметры сохраняются стабильными, то для поддержания достигнутого баланса железа достаточно 4–8 кровопусканий в год.

У некоторых пациентов такая схема поддерживающей терапии применяется в течение всей жизни.

К умеренной анемии (уровень гемоглобина около 12 г/дл) можно относиться спокойно, если содержание общего белка в сыворотке не падает ниже 6 г/дл (что иногда встречается на далеко зашедшей стадии цирроза печени со сниженной синтетической функцией печени). В такой ситуации

может уменьшаться и концентрация факторов свертывания крови. При лечении этих немногочисленных больных необходимо решать вопрос о ретрансфузии плазмы, взятой при кровопускании.

Возможно ли медикаментозное лечение ИГХ?

Врачу постоянно приходится сталкиваться с вопросом о том, какая эффективная длительная лекарственная терапия ИГХ могла бы заменить кровопускания. Здесь необходимо сказать, что медикаментозное воздействие в указанных ситуациях недостаточно. С помощью хелатобразующих препаратов, например десферриоксамина (desferrioxamin), даже при его парентеральном введении, удается элиминировать не более 20 мг железа в сутки, тогда как при однократном кровопускании выводится количество железа в 10 раз большее. Комбинация кровопусканий с применением хелатобразующих препаратов также не рекомендуется. Мы полагаем, что применение данных препаратов показано лишь тогда, когда вторичная тяжелая анемия или гипопропротеинемия (чаще на далеко зашедших стадиях цирроза печени) делают невозможными кровопускания и ретрансфузии плазмы. В этих очень редких случаях применяют портативные приспособления, обеспечивающие постоянное парентеральное введение десферриоксамина.

Существует ли при ИГХ специальная диета?

Назначение строгой диеты с низким содержанием железа с целью влияния на течение болезни вряд ли возможно. Все же мы рекомендуем больным избегать употребления продуктов, богатых железом, таких, например, как потроха, перебродившие фруктовые соки, красное вино.

Какое место в лечении больных ИГХ занимает трансплантация печени?

Число больных ИГХ, у которых была проведена трансплантация печени, еще невелико. Общее плохое состояние и тяжелые сопутствующие заболевания служат противопоказанием к применению активной хирургической тактики лечения. Сказанное относится и к первичной гепатоцеллюлярной карциноме, которая к моменту ее выявления уже часто дает метастазы, в связи с чем трансплантация печени уже не приносит больному никакой пользы.

В отличие от результатов трансплантации печени при болезни Вильсона, приводящей к излечению, патогенетический дефект при ИГХ с помощью этой операции не ликвидируется. Это означает, что даже в случае успешного исхода трансплантации печени у больного гемохроматозом в послеоперационном периоде должен проводиться контроль содержания железа в пересаженной печени.

12.8.5. ТЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Течение ИГХ зависит от многих факторов.

Возможно более ранняя нормализация обмена железа в организме (хотя бы в течение 18 мес) имеет решающее значение для течения и прогноза (рис. 68).

Общие показатели выживаемости больных, полученные при динамическом наблюдении 85 пациентов с ИГХ, представлены на рис. 69. При

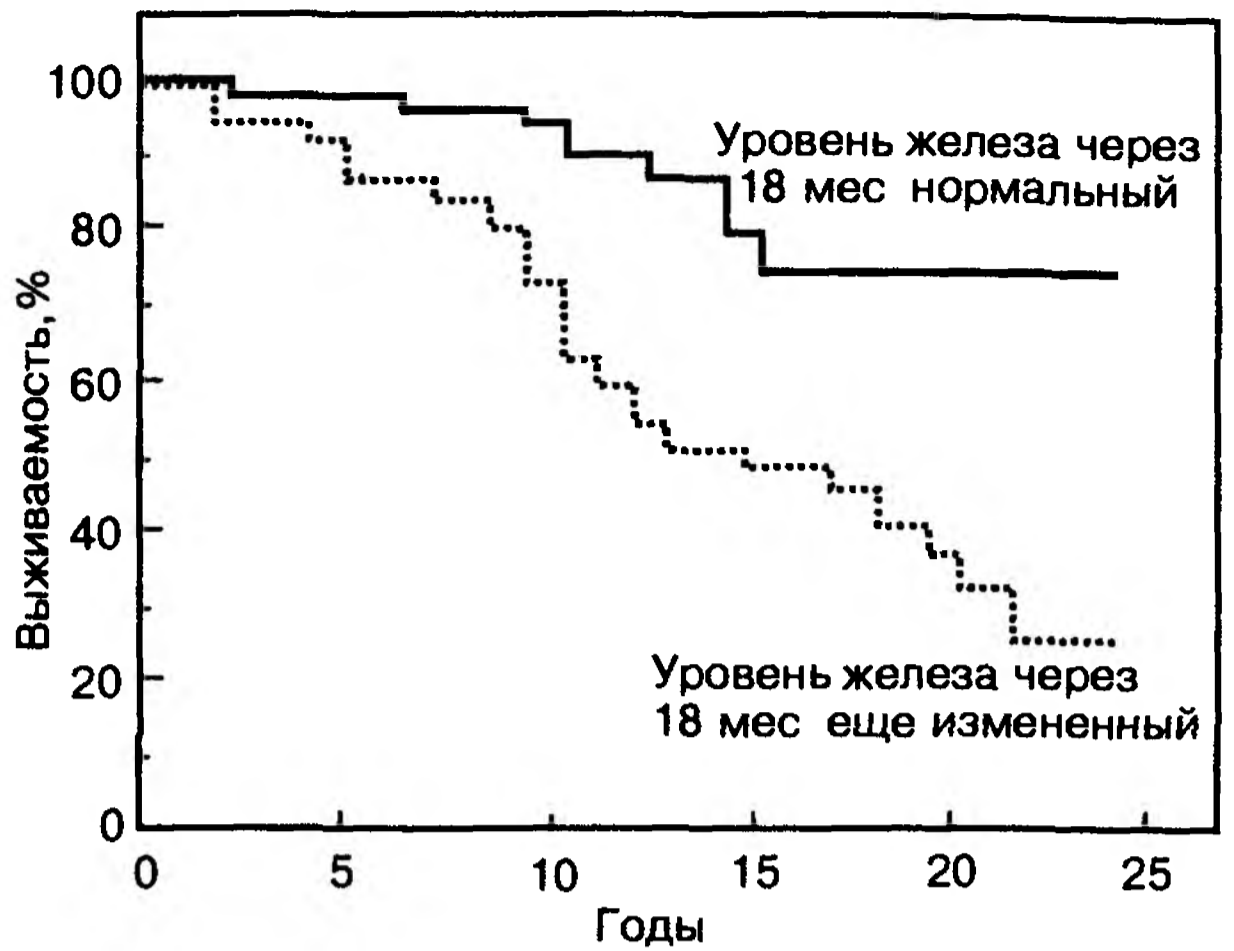


Рис. 68. Выживаемость больных с ИГХ (по Niederau и соавт., 1985)

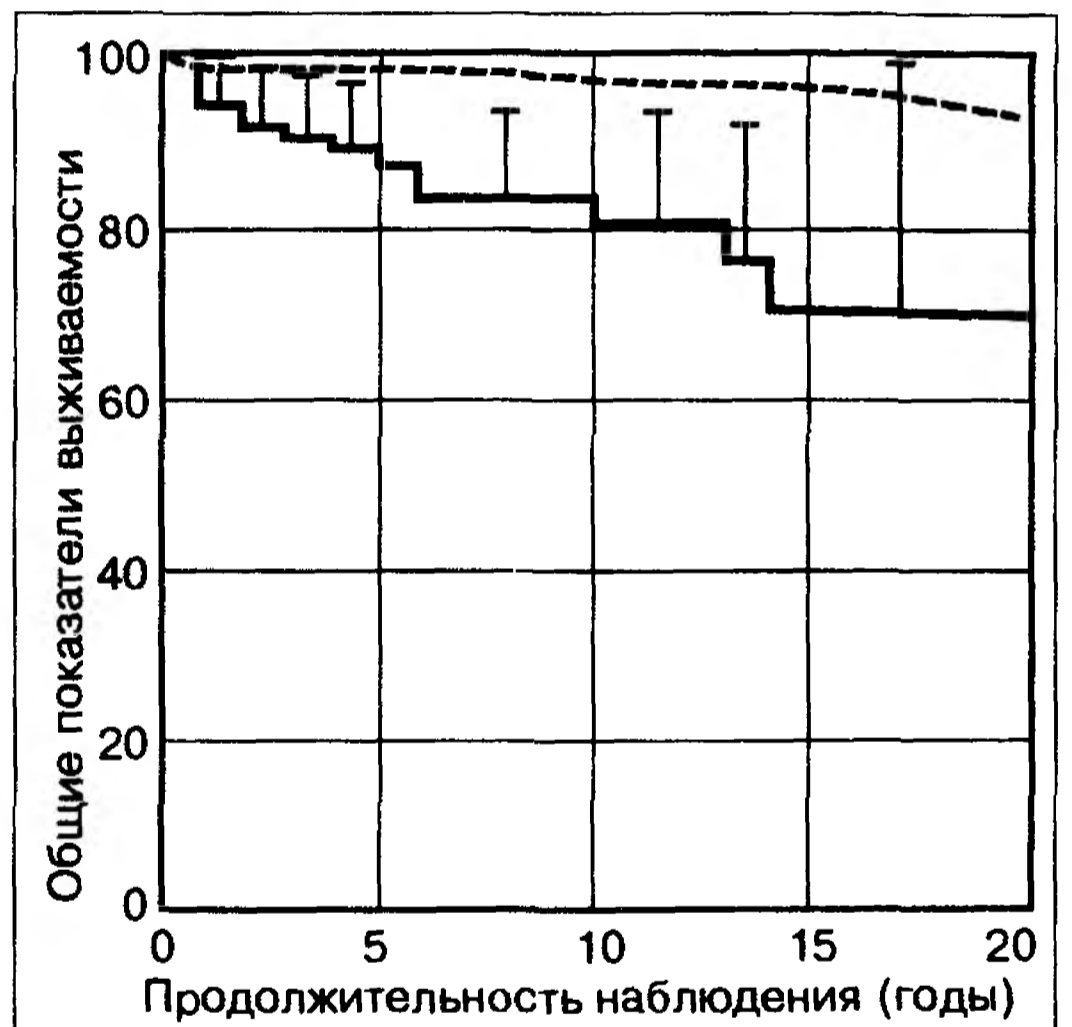


Рис. 69. Общие показатели выживаемости больных с ИГХ и лиц контрольной группы (по P.C.Adams: Gastroenterology, 1991, 101, 368)

сравнении с ожидаемой продолжительностью жизни в популяции лиц аналогичного пола и возраста выживаемость больных с ИГХ достоверно снижается с 14-го года наблюдения.

Развитие цирроза печени заметно ухудшает прогноз. Если у больных без признаков цирроза общая 10-летняя выживаемость составляет 93%, то у пациентов с манифестными формами цирроза печени она снижается до 62%.

Какие параметры можно использовать для прогностической оценки у больных ИГХ?

Многовариантный анализ, проведенный в итальянских исследованиях у 212 больных ИГХ, показал, что употребление алкоголя, повышенное содержание гамма-глобулинов и цирроз печени в стадии В или С по Чайльду

являются отрицательными прогностическими факторами. Напротив, у этих пациентов, не имевших цирроза печени, не наблюдалось ни одного летального исхода. Высокая летальность у больных, одновременно употреблявших большое количество алкоголя, подтверждает, что алкоголь может утяжелять клинические проявления ИГХ (факт, получивший и экспериментальное обоснование в исследованиях на животных).

Эти данные еще раз показывают, как важно диагностировать и последовательно лечить в течение всей жизни ИГХ у гомозиготных больных еще на доцирротической стадии заболевания.

От чего умирают больные ИГХ?

В уже упоминавшемся исследовании, проведенном у 212 итальянских больных ИГХ, *первичная гепатоцеллюлярная карцинома* оказалась самой частой причиной смерти (45%). Эти данные заметно превышают частоту гепатоцеллюлярной карциномы, которая приводится в других многочисленных работах и колеблется в пределах от 25 до 35%. Таким образом, перенасыщение железом значительно повышает риск развития злокачественной опухоли, но лишь тогда, когда уже имеется цирроз печени. В целом риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных ИГХ превышает таковой в популяции более чем в 200 раз.

Гепатоцеллюлярная карцинома, развившаяся на фоне цирроза печени, вызванного ИГХ, не имеет каких-либо клинических отличий от гепатоцеллюлярной карциномы другого происхождения. В патогенетическом плане многолетнее перенасыщение организма железом действует как кокарциноген. Гепатоцеллюлярная карцинома может возникать как у леченых, так и у нелеченых пациентов. Однако у всех больных с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне многолетнего ИГХ, выявляется значительное увеличение содержания железа в печени, как правило, более чем в 10 раз превышающее нормальные показатели. Остается противоречивой точка зрения о более частом возникновении у больных ИГХ злокачественных опухолей внепеченочной локализации. Данные о частоте таких опухолей значительно различаются. Согласно итальянской работе, частота таких опухолей у больных ИГХ составляет 3,7%; в 14% случаев они служат причиной смерти пациентов.

Обсуждается также вопрос о дополнительной роли других факторов (алкоголь, вирусы).

Известно, что при ИГХ часто встречаются вирусные инфекции. Кроме того, у больных ИГХ и гепатоцеллюлярной карциномы алкоголизм и страсти к никотину выявляются значительно чаще, чем у лиц, которые страдают циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой другого генеза.

ИГХ и вирусный гепатит (ВГВ, ВГС)

Недавно отмечено, что у некоторых больных ИГХ при гистологическом исследовании определяется типичная картина хронического вирусного гепатита. Эти наблюдения имеют значение в первую очередь в тех странах, (например, в Италии), где часто встречаются инфекции ВГВ и ВГС. Последние данные, полученные в этой стране, показывают, что частота обнаружения

HBsAg у больных ИГХ более чем в 2 раза превышает таковую у здоровых лиц контрольной группы, проживающих в той же области. В равной мере частота выявления анти-ВГС у больных ИГХ более чем в 3 раза превышала таковую у здоровых доноров крови. Существует спекулятивное утверждение, что перенасыщение железом способствует развитию хронической вирусной инфекции, возможно, вследствие блокады иммунной реактивности организма на фоне перегрузки железом. Интересны в этой связи последние пилотные исследования, которые свидетельствуют, что, наоборот, при исходном вирусном гепатите без ИГХ кровопускания способствуют улучшению функции печени.

Предполагают, что в случае предшествующего ИГХ возникает синергичное токсическое действие железа и вирусной инфекции на гепатоцит. Поскольку и железо, и хроническая вирусная инфекция неблагоприятно влияют в плане развития гепатоцеллюлярной карциномы, при нарушении метаболизма железа и инфекции ВГВ или ВГС необходимо обращать особое внимание на риск по гепатоцеллюлярной карциноме. Целесообразность противовирусной терапии в комбинации с кровопусканиями пока не установлена.

ИГХ и алкоголь

Клинические наблюдения показывают, что больные ИГХ почему-то употребляют больше алкоголя, чем здоровые лица. Известно, что алкоголь стимулирует всасывание железа из кишечника. Правда, концентрация железа в печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, никогда не бывает столь высокой, как у пациентов с ИГХ. В то же время алкоголь и ИГХ потенцируют развитие цирроза печени, возможно, в связи с тем, что алкоголь ведет к «дополнительному» поступлению железа.

Больному ИГХ лучше отказаться от такого дополнительного поступления железа (к сожалению, это касается в первую очередь любителей красного вина сорта бордо, которое содержит немалое количество железа), а также воздерживаться от продуктов, богатых железом, например, не есть потроха.

12.8.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

ИГХ является одним из наиболее частых наследственно обусловленных заболеваний.

Диагностика ИГХ оказывается несложной, если помнить о возможности этого заболевания, когда у больного с умеренным повышением трансаминаз выявляются отчетливое увеличение концентрации ферритина в сыворотке и значительное повышение насыщения трансферрина. Тем не менее и в настоящее время, как правило, проходит до 5 лет, пока, наконец, не проводятся исследования, ведущие к диагностике ИГХ.

В эпоху лучевой диагностики ИГХ по-прежнему подтверждается с помощью биопсии печени с определением концентрации железа в биоптате. В сомнительных случаях и при необходимости дифференциальной диагностики с гемосидерозом, часто встречающимся при хроническом алкоголизме, можно определять индекс железа печени (Нii), позволяющий хорошо дифференцировать эти заболевания на дофибротической стадии.

Часто забывают о том, что диагностика наследственно обусловленного заболевания должна сопровождаться обследованием родственников больного, которое дает возможность своевременно (т.е. при отсутствии клинических симптомов и на доцирротической стадии) выявить это нарушение метаболизма и назначить соответствующее лечение. Обследование клинически здоровых членов семьи включает в себя определение концентрации сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Концентрация ферритина выше 1000 нг/мл и насыщение трансферрина выше 60% должны вызывать серьезные подозрения на нераспознанный ИГХ у «здоровых в остальном» членов семьи. Следующим шагом диагностического поиска в таких случаях должна быть биопсия печени с определением содержания железа в биоптате.

Кровопускания начинают у больных ИГХ сразу после установления диагноза и проводят в течение всей жизни. Это правило относится и к пациентам на доцирротической стадии ИГХ без клинических симптомов заболевания.

Цель лечения заключается в предупреждении изменений паренхиматозных органов, обусловленных перенасыщением железом, и снижении риска осложнений, связанных с поражением органов.

Важную роль играет фактор времени. Первые 18 мес лечения должны привести к нормализации баланса железа. В связи с этим кровопускания (объемом 500 мл) необходимо проводить еженедельно (!) до тех пор, пока не нормализуется уровень ферритина в сыворотке.

Медикаментозная терапия не может заменить кровопусканий. Целесообразность ее проведения можно обсуждать только в крайне редких случаях (обычно у больных на далеко зашедшей стадии цирроза печени). Для того чтобы устранить у больных ИГХ в течение заданных 18 месяцев положительный баланс железа, требуется в среднем от 50 до 150 кровопусканий. Если эта цель в указанные сроки не достигается, то продолжительность жизни больных значительно уменьшается.

Кровопускания у пациентов с ИГХ никогда нельзя полностью прекращать. Однако их частота может быть сокращена (как правило, до 1–2 кровопусканий в 3 мес), если удастся достичь стабилизации обмена железа, подтверждаемой нормальной концентрацией ферритина в сыворотке. Кровопускания улучшают у больных ИГХ функцию печени, иногда — сократительную функцию сердца, но не уменьшает выраженности эндокринных нарушений и артропатии. О предотвращении развития гепатоцеллюлярной карциномы можно говорить только тогда, когда пациент последовательно лечится кровопусканиями уже на доцирротической стадии, и когда стадия цирроза печени еще не наступила. Стадия цирроза означает уже стадию предраковых изменений. При прогрессирующем ухудшении функции печени следует ставить вопрос о трансплантации печени. Хотя патогенетический дефект при этой операции не устраняется, больные получают драгоценные годы жизни.

Ошибки в диагностике и лечении ИГХ встречаются часто. К наиболее серьезным из них относятся:

1. Затягивание диагностического процесса (особенно промедление с проведением биопсии печени и количественным определением железа в биоптате).

2. Недостаточные кровопускания и слишком большие интервалы между ними.

3. Недостаточное обследование родственников больного.

4. Простое «наблюдение» за членами семьи больного, не имеющими клинических симптомов заболевания, вместо их активного лечения.

12.9. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

12.9.1. ЧАСТОТА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Если прежде первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) рассматривался как редкое заболевание, то в настоящее время его распространенность стала весьма значительной (табл. 87).

Учащение диагностики ПБЦ, причем уже на ранней стадии, объясняется, кроме всего прочего, типичными лабораторными изменениями. ПБЦ встречается у представителей всех рас. По неясным причинам этим заболеванием страдают преимущественно женщины, причем 90% в возрасте старше 40 лет. Имеются отдельные сообщения о семейных случаях ПБЦ, а также о возможности более высокой заболеваемости в отдельных регионах. Так, в одной английской работе было показано, что 88% больных ПБЦ проживали в одном районе города с общим водоснабжением. Отсюда был сделан вывод, что определенные компоненты питьевой воды могут способствовать развитию заболевания. В отдельных сообщениях приводятся очень редкие случаи ПБЦ у близнецов, братьев и сестер и даже у контактировавших лиц. Правда, до сих пор не выявлено связи между аллелями системы HLA и частотой развития ПБЦ.

12.9.2. КЛИНИКА

Жалобы больных могут быть многообразными. У большей части пациентов клинические симптомы заболевания могут вообще отсутствовать. Частыми жалобами больных являются утомляемость и зуд (табл. 88).

Симптомы, указывающие на поражение печени, включают в себя гепатомегалию и спленомегалию, а также гиперпигментацию и ксантелазмы. Резко выраженная желтуха встречается редко. Уровень билирубина к моменту первого выявления заболевания остается, как правило, в пределах от

Таблица 87

Эпидемиология ПБЦ

Заболеваемость	(Частота новых случаев заболевания в течение года)
	1,4/100 000 (Швеция)
Распространенность	(Частота на 100 000 населения)
	0,7 Германия
	2,3 Дания
	4,4 Финляндия
	7,5 Испания

Клинические проявления первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и первичного билиарного цирроза (ПБЦ) (по Wiesner и соавт. 1985)

	ПСХ n=60	ПБЦ n=258	р
Возраст (число годы)	41±14	53±10,2	<0,01
Мужчины		10%	<0,01
«Холангит»	63%	2%	<0,01
Лихорадка	14%	8%	<0,01
Утомляемость	32%	77%	различия недостоверны
Зуд	73%	69%	различия недостоверны

1 до 2 мг/дл. В табл. 89 приводится ожидаемая частота данных клинического обследования у большого числа больных с ПБЦ в сравнении с таковыми у пациентов с первичным склерозирующим холангитом. Важное место в клинической картине занимают внепеченочные проявления, которые могут вызвать подозрения на коллагеноз. К ним относятся поражения суставов, синдром Шегрена, изменения кожи. В редких случаях наблюдаются альвеолиты, имеющие, по-видимому, иммунокомплексную природу. В отличие от больных первичным склерозирующим холангитом, у пациентов с ПБЦ сопутствующие хронические воспалительные заболевания кишечника встречаются очень редко (табл. 90). Важно отметить, что ПБЦ может протекать одновременно с другими заболеваниями печени, а также внепеченочными заболеваниями (синдром «перекрывания»). Примерно у 10–15% анти-M2/анти-M9-положительных больных обнаруживаются лабораторные и гистологические признаки второго заболевания. Это означает, что у некоторых пациентов могут одновременно существовать два аутоиммунных заболевания печени. Хронический аутоиммунный гепатит, алкогольные токсические поражения печени или классическая системная красная волчанка представляют собой примеры такого «перекрывания». Наличие или отсутствие внепеченочных проявлений может облегчить дифференциальную диагностику.

Данные клинического обследования у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и билиарным циррозом печени (ПБЦ) (по Wiesner и соавт., 1985)

	ПСХ n=60	ПБЦ n=258	р
Гиперпигментации	25%	54%	<0,01
Ксантелазмы	3%	19%	<0,01
Желтуха	43%	41%	различия недостоверны
Гепатомегалия	55%	53%	различия недостоверны
Спленомегалия	33%	28%	различия не достоверны

Частота внепеченочных проявлений у больных первичным склерозирующим холаангитом (ПСХ) и первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) (по Wiesner и соавт., 1985)

	ПСХ n=60	ПБЦ n=258
Хронические воспалительные заболевания кишечника	68%	0,04%
«Сухой» синдром	2%	69%
Артрит	7%	19%
Заболевания щитовидной железы	2%	19%

В практическом плане важно, что примерно у трети всех больных с ПБЦ могут обнаруживаться бессимптомные поражения мочевых путей, а у 40% пациентов — камни в желчном пузыре, часто также без клинических проявлений. Причина более частого (в 3—4 раза) развития опухолей (особенно рака молочной железы) у больных ПБЦ по сравнению с представителями общей популяции пока остается невыясненной.

12.9.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Лабораторные исследования вносят существенный вклад в установление диагноза при подозрении на ПБЦ. Часто встречаются постоянное повышение активности ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, гамма-ГТ), увеличение содержания холестерина, повышение уровня IgM и гамма-глобулинов, хотя они неспецифичны.

Отмечается повышение СОЭ, а также увеличение концентрации IgG в сыворотке. Пограничные или умеренно повышенные показатели активности трансаминаз хорошо укладываются в предположительный диагноз ПБЦ. Напротив, высокая концентрация билирубина (более 2 мг/дл), отмечаемая при впервые выявленном заболевании (особенно при отсутствии клинических симптомов), служит необычной находкой и заставляет думать о том, что в основе этих изменений лежит заболевание другой этиологии.

Специфичным для ПБЦ считается М2-антиген, состоящий из 5 антигенных детерминант. Детерминанта с мол. массой 70—75 кД была идентифицирована как комплекс ферментов на внутренней мембране митохондрий.

Эти М2-антигены имеют диагностическое значение. Был разработан тест ELISA против компонентов М2-комплекса. Чувствительность теста в диагностике ПБЦ составляет 98%, специфичность — 96%. Это означает, что менее 5% больных с ПБЦ не имеют антимитохондриальных антител (АМА).

В настоящее время можно выделить 4 подтипа АМА.

Наряду с антителами анти-М2 встречаются, в большинстве случаев вместе, антитела анти-М9, анти-М4 и анти-М8, которые реагируют с различными эпитопами мембраны митохондрий. Какое значение для клинической практики имеет выделение подтипа АМА?

По-видимому, существует связь между профилем АМА и прогнозом заболевания.

По результатам наблюдения за течением заболевания (более 16 лет), с терапевтических позиций (см. ниже) можно утверждать, что изолированное обнаружение анти-М9 и/или анти-М2 коррелирует с хорошим прогнозом. Прогрессирующее течение заболевания отмечается у больных с анти-М2, анти-М4 и анти-М8, а также у пациентов, у которых выявляются анти-М2, анти-М4 и/или анти-М8. Это означает, что с помощью профиля АМА в будущем можно будет идентифицировать неактивные (ранние) и активные (прогрессирующие) формы ПБЦ и соответственно выделять группы больных с низким и высоким риском.

Необходимо помнить о возможных лабораторных диагностических «ловушках». Очень небольшая часть больных ПБЦ оказывается АМА-отрицательной. Примерно у 3% всех пациентов с ПБЦ имеется синдром «перекрытия» с другими аутоиммунными заболеваниями, который идентифицируется с помощью диагностически значимых антител. Так, при обнаружении АМА-отрицательного, IgM-положительного холестатического заболевания печени необходимо проводить дифференциальную диагностику с иммунной холангиопатией («перихолангитом»), при которой в большинстве случаев обнаруживаются и антинуклеарные антитела (АНА). Более чем у половины больных с *активным* течением ПБЦ и более чем у половины пациентов с хроническим активным гепатитом также выявляются АНА. Таким образом, с помощью только лабораторных исследований иногда трудно различить эти заболевания. Все же следует иметь в виду, что при аутоиммунном хроническом гепатите уровень IgG в 3/4 случаев повышен более чем вдвое, а уровень IgM остается нормальным. В свою очередь почти у 90% больных ПБЦ активность щелочной фосфатазы превышает 200 ЕД/л, составляя в среднем 453 ЕД/л.

Это означает, что при обследовании больных большое дифференциально-диагностическое значение имеет количественное определение иммуноглобулинов.

Дифференциальная диагностика при ПБЦ предусматривает также исключение: а) саркоидоза, б) первичного склерозирующего холангита, холестаза, обусловленного приемом лекарственных препаратов.

Саркоидоз можно распознать на основании многообразных внепеченочных клинических проявлений заболевания (поражения легких, лимфатических узлов, костной и нервной системы, глаз) и результатов соответствующих лабораторных исследований (определение уровня кальция, конвертирующего фермента, тромбоцитов). *Первичный склерозирующий холангит* диагностируется по характерной картине ЭРХПГ. *Холестаз, обусловленный приемом лекарственных препаратов*, распознается на основании соответствующих анамнестических данных.

В эпоху лучевых методов исследования диагноз ПБЦ все равно подтверждается гистологически. Выделяют 4 гистологические стадии заболевания, причем на ранних стадиях заболевания правильный морфологический диагноз часто не может поставить даже опытный патолог.

Точный патологоанатомический диагноз предполагает взятие биоптата печени возможно большего объема. Биопсии тонкой иглой редко удовлетворяют

этому требованию Гистологические стадии могут в значительной мере перекрывать друг друга, поэтому при взятии нескольких биоптатов из одной печени можно одновременно диагностировать различные гистологические стадии заболевания.

У небольшого числа АМА-отрицательных больных с атипичным течением заболевания может возникнуть необходимость в проведении (в первую очередь с целью дифференциальной диагностики) ЭРХПГ в дополнение к лапароскопии и биопсии

12.9.4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Естественное течение заболевания необходимо принимать во внимание при определении показаний к тому или иному методу лечения.

Течение ПБЦ очень различно, спонтанные ремиссии неизвестны. Отдаленный прогноз считается серьезным, хотя ближайший прогноз может быть чрезвычайно переменчивым. У больных с бессимптомным течением заболевания (по крайней мере, в первые 5 лет) он не отличается от такового у здоровых лиц в популяции (рис. 70), но в дальнейшем ухудшается. Правда, нельзя утверждать, что у всех больных без клинических проявлений заболевания показатели выживаемости действительно уменьшаются. Необходимо иметь в виду, что первично бессимптомные пациенты представляют собой неоднородную группу. У одних больных (пока их нельзя идентифицировать) бессимптомное течение заболевания сохраняется, так что продолжительность жизни у них, по-видимому, не уменьшается. У других пациентов заболевание прогрессирует. В связи с этим можно выделить различные доклинические и клинические фазы ПБЦ (табл. 91) и приблизительно оценить продолжительность каждой фазы. В швейцарском иссле-

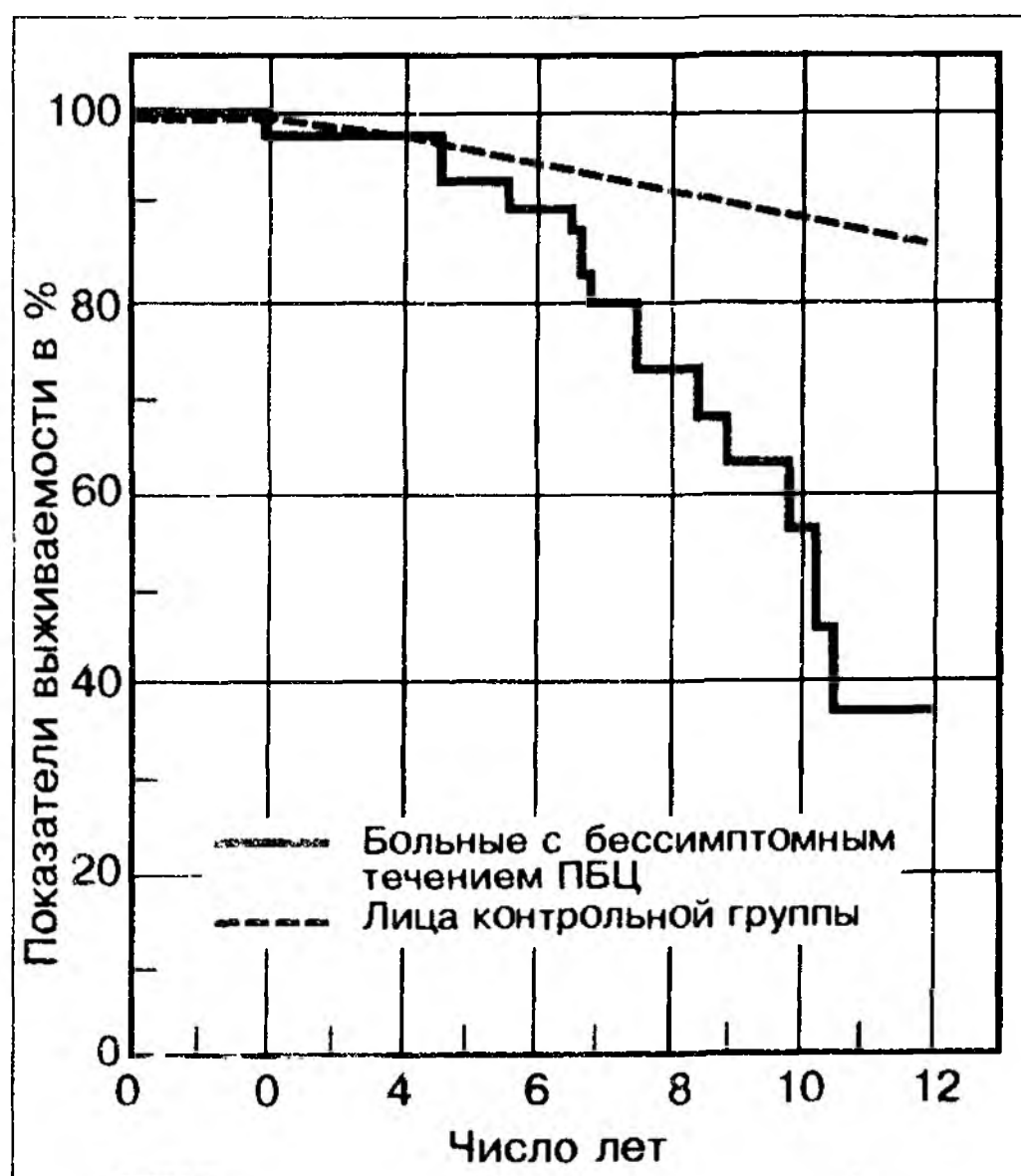


Рис. 70. Показатели выживаемости больных с бессимптомным течением ПБЦ (по K Balasubramaniam и соавт Gastroenterology, 1990)

Стадии ПБЦ при естественном течении заболевания

Стадия	Ориентировочная продолжительность
1. «Доклиническая» (нормальные лабораторные показатели, положительные АМА)	неизвестна (как минимум от 2 до 10 лет)
2. «Бессимптомная» (измененные лабораторные показатели)	неопределенная у некоторых больных у других — от 2 до 20 лет
3. «Симптоматическая» (измененные лабораторные показатели и клинические признаки поражения печени)	от 3 до 11 лет
4. «Терминальная» (прогрессирующая печеночная недостаточность и портальная гипертензия)	0—2 года

довании на материале 61 больного было показано, что средняя продолжительность жизни больных ПБЦ, у которых имеются клинические симптомы заболевания, составляет $12,1 \pm 1,0$ год. Модель, позволяющая оценить прогноз в отдельном случае заболевания, представлена в табл. 92. У пациентов, имеющих клинические симптомы заболевания, прогноз ухудшается (рис. 71).

Определить прогноз в каждом отдельном случае непросто. По-видимому, вопреки распространенному мнению, степень повышения маркеров холестаза или показателей ферментов цитолиза не влияет на прогноз!

Напротив, в оценке прогноза имеют значение следующие дискриминирующие факторы: 1) показатели пробы Квика, 2) концентрация альбуминов, 3) концентрация билирубина, 4) возраст больных, 5) гепатоспленомегалия.

Практическому врачу, наблюдающему больного ПБЦ, наряду с контролем клинических симптомов достаточно определить концентрацию билирубина. Это простое исследование билирубина в сыворотке необходимо проводить 2 раза в год с интервалом 6 мес. Нарастание уровня билирубина свидетельствует о прогрессировании заболевания! Зависимость выживаемости больных ПБЦ от концентрации билирубина представлена в табл. 93. Неблагоприятные факторы, выявление которых у больных ПБЦ, имеющих клинические симптомы, может стать показанием для назначения лечения, приведены в табл. 94. Ясно, что в каждом конкретном случае заболевания

Модель для оценки прогноза ПБЦ

Йельская модель (Roll и соавт.)	Европейская модель (Christensen и соавт.)	Модель Мэйо (Dickson и соавт.)
Возраст	Возраст	Возраст
Уровень билирубина	Уровень билирубина	Уровень билирубина
Гепатомегалия	Уровень альбумина	Уровень альбумина
<i>Гистологические данные:</i>	<i>Гистологические данные:</i>	Протромбиновое время
Фиброз/цирроз	Цирроз/холестаз	Отеки

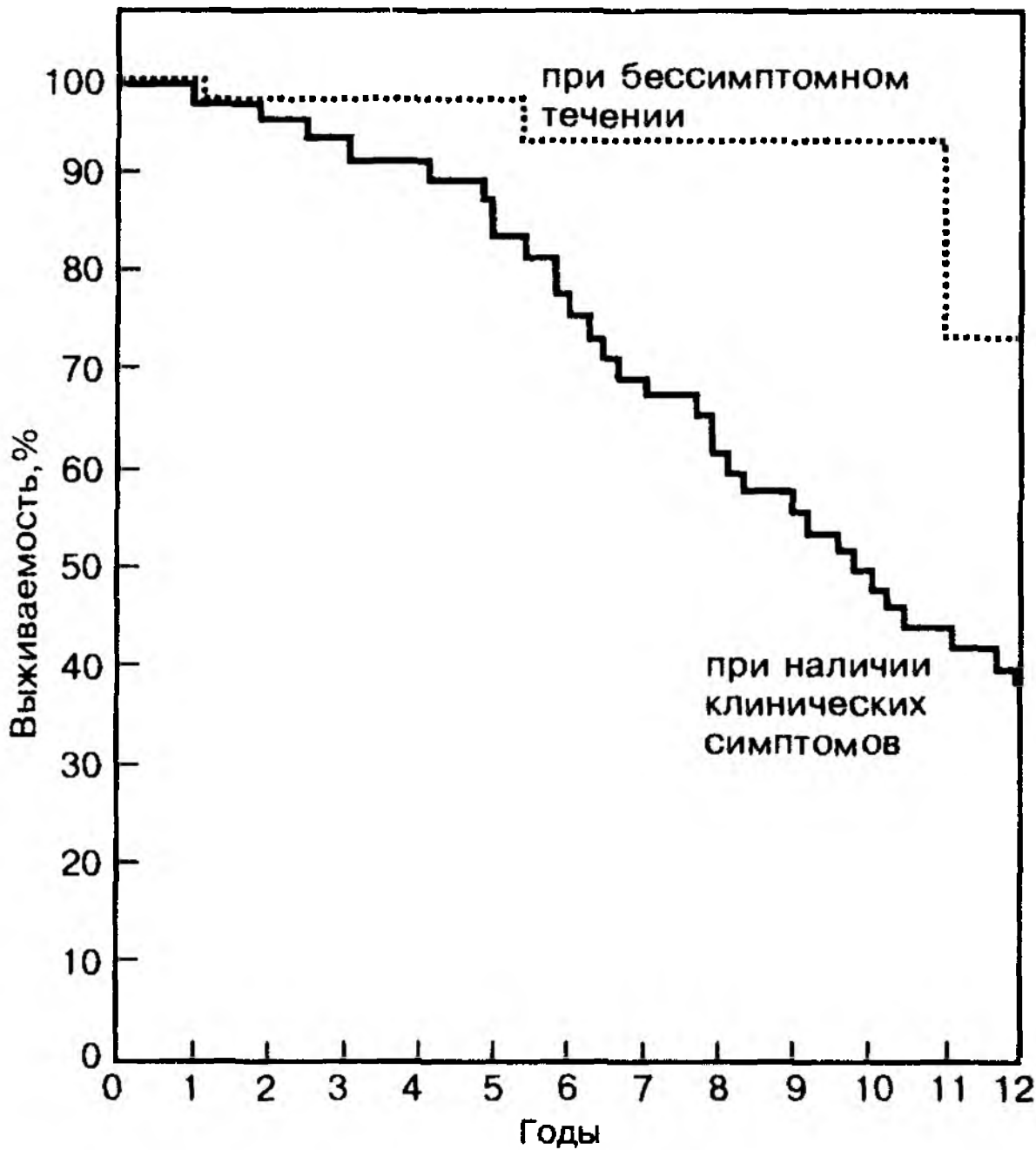


Рис. 71. Показатели выживаемости больных с ПБЦ, имеющих и не имеющих клинических симптомов заболевания (по Roll, 1983)

Таблица 93

Прогноз ПБЦ (по S. Sherlock 1985)

Концентрация билирубина (мг/дл)	Ожидаемая продолжительность жизни
до 3	8–13 лет
2,1–6,0	2–7 лет
свыше 6	менее 2 лет

Таблица 94

Плохой прогноз при ПБЦ

если:	гистологически:
имеются клинические симптомы	отсутствуют гранулемы (?)
старший возраст	цирроз (?)
гепатоспленомегалия	
обнаружение положительных АМА М2 + М4	
повышение билирубина	

по-прежнему очень трудно решить вопрос, проводить лечение у больного с подтвержденным диагнозом ПБЦ или нет. Эта неопределенность привела к тому, что врачи крупного английского гепатологического центра, основываясь на простой классификации, учитывающей выраженность симптомов,

**Клиническая классификация стадий ПБЦ. Терапевтический протокол
Королевского Свободного Госпиталя (1989) (по O.Epstein 1989)**

Стадия	Симптомы	Уровень билирубина	Прогноз	Способ лечения
A	—	<1,2	обычный	наблюдение
B	слабо выраженные	<2,0	7-13 лет	консервативное лечение по протоколу исследования
C	умеренно выраженные	2-6	2-7 лет	консервативное лечение по протоколу исследования
D	резко выраженные	>6	2 года	трансплантация печени

концентрацию билирубина и прогноз, либо ограничиваются наблюдением больных, либо включают их в контролируемые исследования с проведением лекарственной терапии, либо направляют пациентов в центры трансплантации печени (табл. 95).

Какими возможностями лечения ПБЦ мы располагаем?

Целесообразно различать общие мероприятия, способствующие симптоматическому улучшению, и различные методы лекарственной терапии, направленные против вероятного патогенетического фактора (или факторов?) заболевания и последствий его воздействия на печень. Поскольку в настоящее время наши знания о патогенезе и этиологии ПБЦ недостаточны, эти методы лечения находятся еще на стадии контролируемых клинических исследований. Напротив, активная хирургическая тактика, предусматривающая проведение трансплантации печени на поздних стадиях заболевания, представляет собой общепризнанный метод лечения ПБЦ.

а) Общие мероприятия (табл. 96)

Общие мероприятия направлены на лечение зуда, печеночной остеодистрофии и синдрома недостаточного пищеварения, обусловленного поражением печени.

Препаратом выбора для борьбы с зудом по-прежнему является холестирамин. Этот нерастворимый анионообменный препарат связывает желчные кислоты в тонкой кишке, в результате чего образуются нерастворимые комплексы, которые выделяются с калом. Наиболее выраженный эффект препарата наблюдается когда концентрация желчных кислот в тонкой кишке становится максимальной. Обычно это бывает во время завтрака.

Отсюда следует, что первую дозу препарата (как правило, 4 г) нужно принимать непосредственно перед завтраком, а вторую — сразу после него. Если такой дозы препарата достаточно для купирования зуда, то этой схемы лечения придерживаются и в дальнейшем. Если все-таки зуд сохраняется, то

Симптоматическая терапия при ПБЦ и ПСХ

Зуд	Холестирамин	8–24 г/сут
Стеаторея	Ограничение жира, прием СЦТ [цереес (ceres)]	40–50 г/сут
Гиповитаминозы		
А	Витамин А	100 000 ЕД внутримышечно в месяц
Д	Холекальциферол	100 000 ЕД внутримышечно в месяц
К	Витамин К	10 мг внутримышечно в месяц

может оказаться целесообразным дополнительный прием препарата перед обедом, а в ряде случаев — и перед ужином.

Побочный эффект высоких доз холестирамина — диарея — вполне объясним, если принимать во внимание механизм его действия.

Стеаторея и недостаточное всасывание жирорастворимых витаминов могут служить основанием для того, чтобы заменить содержащийся в пищевом рационе жир среднецепочечными триглицеридами (СЦТ), а также назначить дополнительно (см. ниже) витамин А.

Кроме того, с практической точки зрения врачу важно напомнить пациентам, что противозудный эффект отмечается не сразу, а спустя как минимум 1–2 нед после начала лечения.

Если, несмотря на максимальные дозы холестирамина, зуд сохраняется, то дальнейшая борьба с ним оказывается очень трудной. В таких случаях можно попробовать назначить фенобарбитал по 60 мг на ночь. В тяжелых случаях иногда требуется увеличение дозы до 180 мг/сут. Понятно, что при такой дозе фенобарбитала возникают значительные трудности, связанные с его снотворным действием. Эффективным оказывается также плазмаферез. Как правило, он приводит к быстрому уменьшению зуда, причем продолжительность эффекта может быть различной, иногда несколько месяцев. Этот метод оказывается достаточно дорогостоящим. Вопрос о его применении целесообразно ставить в первую очередь тогда, когда у больных ПБЦ отмечается еще и болевой синдром вследствие нейропатии (ксантоматозной).

При неэффективности этих терапевтических мероприятий обсуждается возможность применения иммуносупрессивных средств, а в отдельных случаях и антигистаминных препаратов, со слабым седативным действием.

Назначение рифампицина в дозе 600 мг/сут оказывается эффективным у больных, которые резистентны к лечению холестирамином или лишь частично отвечают на него. Препарат можно применять на протяжении нескольких месяцев. При сравнении с плацебо рифампицин оказался достоверно более эффективным. Таким образом, этот препарат обогатил арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения столь мучительного симптома ПБЦ, как зуд. Иногда рифампицин вызывает аллергические реакции.

Противозудное действие оказывают также андрогены. Однако, учитывая способность данных препаратов вызывать холестаза, мы отказываемся от их применения в случаях ПБЦ.

На не очень далеко зашедшей стадии заболевания можно также обсуждать вопрос о проведении фототерапии, которая способна, по крайней мере, в ранних стадиях ПБЦ временно уменьшить зуд.

На поздних стадиях заболевания этот метод оказывается неэффективным.

Первые результаты японских исследований свидетельствуют, что урсодезоксихолевая кислота (хотя лишь после 4 мес ее применения) способствует уменьшению зуда. В общем, при лечении больных следует исходить из того, что зуд, однажды появившись, сам по себе не исчезает. В таких случаях, как правило, требуется длительная терапия, значительно повышающая качество жизни больных.

Каковы методы лечения печеночной остеодистрофии?

Лечение печеночной остеодистрофии по-прежнему остается трудной задачей и редко дает удовлетворительные результаты.

С целью лечения остеомалации обычно назначаются витамин D₂ по 100 000 ЕД в месяц внутримышечно.

Однако положительное влияние этих мер в отношении устранения нарушений обмена в костной ткани или их предупреждения пока не нашло подтверждения.

Мы назначаем больным витаминотерапию — в первую очередь пациенткам в постменопаузальном периоде.

Чрезвычайно трудной задачей оказывается предупреждение развития остеопороза у больных ПБЦ. Обычно рекомендуют прием кальция по 1,5 г в день, богатую витаминами пищу, регулярное солнечное освещение (в необходимых случаях «горное солнце» по 10 мин в день), физические упражнения.

Вопрос о том, является ли поддерживающий прием гидроксиапатита оптимальной формой применения кальция, пока остается открытым. В тяжелых случаях ПБЦ с болями в костях и спонтанными переломами успешным может оказаться внутривенное введение кальция из расчета 15 мг/кг в виде глюконата кальция, вводимого внутривенно капельно на 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч. Сначала ограничиваются 7-дневным курсом лечения. У некоторых больных удается на какое-то время уменьшить болевые ощущения.

Данных об эффективности кальцитонина при лечении больных ПБЦ нет. Изучаются возможности применения дифосфонатов. На практике пациенткам в постменопаузальном периоде мы назначаем витамин D в дозе 1000 ЕД в день в сочетании с кальцием (1–1,5 г/сут) под контролем уровня кальция в сыворотке.

Вне декомпенсированной стадии цирроза печени сохраняют значение физические упражнения, а также регулярное солнечное облучение.

Нужна ли дополнительная витаминотерапия?

У больных ПБЦ обнаруживается недостаточное всасывание витамина Е. Однако неврологические симптомы, свойственные такому дефициту, как правило, отсутствуют.

Если терапия витамином Е и показана, то только при очень низком содержании этого витамина (меньше 10мкг/мл), поскольку при выраженном нарушении всасывания витамина Е имеется риск клинических проявлений его дефицита.

У больных ПБЦ часто бывает недостаток витамина А. Однако низкий уровень витамина А объясняется не его дефицитом, а сниженной мобилизацией из печени.

Если принять во внимание опасность гепатотоксического эффекта при длительном применении витамина А, а также то, что по низким концентрациям витамина А в сыворотке (с учетом нарушенного синтеза ретинолсвязывающего протеина у больных ПБЦ) нельзя делать выводы о его концентрации в тканях, то от рутинного профилактического применения витамина А стоит отказаться.

Последние данные свидетельствуют, что, хотя концентрации жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) в сыворотке у значительного процента больных ПБЦ низкие, клинические проявления витаминной недостаточности обнаруживаются лишь у 2% пациентов. Дефицит жирорастворимых витаминов коррелирует с недостаточным всасыванием жиров, что в свою очередь коррелирует с выраженностью холестаза и снижением секреции желчных кислот.

Для клинической практики это означает, что указанные состояния, связанные с дефицитом витаминов, чаще наблюдаются при желтухе и клинических симптомах нарушенного гепатобилиарного пищеварения (прежде всего при хронической диарее).

Обычная терапия жирорастворимыми витаминами у большинства больных ПБЦ, по-видимому, не нужна. На поздних стадиях заболевания с прогрессирующей желтухой целесообразно определять концентрацию витаминов А, D, Е в плазме и протромбиновое время (как индикатора дефицита витамина К), чтобы на основании полученных данных решать вопрос о витаминотерапии.

Какие общие мероприятия следует рекомендовать для лечения нарушений жирового обмена при ПБЦ?

Нарушение жирового обмена в виде выраженных ксантелазм, обусловленных увеличением содержания холестерина в сыворотке, представляет собой характерный признак холестатических поражений печени. В терапевтическом аспекте холестирамин является в таких случаях препаратом выбора. Это лечение положительно влияет и в отношении отложения липидов в периферических нервах.

Как известно, уровень холестерина у больных ПБЦ может быть очень высоким. Однако исследования электрофореза липидов показали, что артериосклеротический потенциал нарушенного жирового обмена при ПБЦ, очевидно, не очень значительный. Тем не менее по-прежнему предпринимаются попытки симптоматического воздействия на гиперхолестеринемию при ПБЦ с помощью препаратов, снижающих уровень липидов (типа клофибрата).

Применение подобных препаратов все же следует считать противопоказанным. Они вызывают, возможно, из-за влияния на секрецию холесте-

рина, парадоксальное повышение уровня общего холестерина в сыворотке. Это повышение приводит в свою очередь к увеличению образования холестериновых желчных камней и, что было хорошо продемонстрировано отдельными наблюдениями, к увеличению образования камней во внутрипеченочных желчных протоках.

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что нарушение жирового обмена при ПБЦ не является существенным фактором риска поражения сосудов (если вообще является таковым). Предпочтение при его лечении следует отдавать холестирамину.

Иначе складывается ситуация при ксантоматозной нейропатии, которая в типичных случаях клинически проявляется интенсивными болями в пальцах и кистях при захвате твердых предметов, значительно нарушающими самочувствие пациентов. Если эти осложнения сохраняются на фоне лечения анионообменными препаратами, то необходимо ставить вопрос о проведении плазмафереза.

Необходима ли при ПБЦ специальная диета?

Данных, свидетельствующих о преимуществах при лечении больных ПБЦ тех или иных диетических рекомендаций, нет. В то же время стеаторея у больных с ПБЦ обуславливается сниженным поступлением желчных кислот в тонкую кишку, что влечет за собой недостаточное всасывание жиров. Это должно служить основанием для уменьшения содержания жиров в пище до 40 г/сут. Если указанная мера оказывается недостаточной, то примерно половину жиров в пищевом рационе заменяют среднецепочечными триглицеридами (церес (Ceres)). При поносах у больных ПБЦ необходимо иметь в виду, что в редких случаях синдром недостаточного всасывания может быть связан со спру или внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Эти заболевания требуют специфической терапии.

Примерно 40% больных ПБЦ к моменту первичного установления диагноза имеют недостаточную массу тела (для сравнения: недостаточная масса тела выявляется лишь у 29% пациентов с алкогольным циррозом печени). Таким больным при отсутствии признаков печеночной энцефалопатии рекомендуется, по возможности, питание повышенной энергетической ценности с включением продуктов, богатых белками и витаминами.

б) Различные лекарственные препараты

Для лечения больных ПБЦ с целью замедления прогрессирования заболевания применялись многочисленные препараты. Однако анализ всех работ, опубликованных с 1950 г., показал, что ни один препарат не в состоянии остановить гистологическое прогрессирование заболевания или вызвать его полную ремиссию, как, например, наблюдается у некоторых больных аутоиммунным агрессивным гепатитом под влиянием иммуносупрессивной терапии.

Начальные, потенциально обратимые стадии ПБЦ (I стадия) в последние годы предпочитают лечить иммуносупрессивными препаратами, например, преднизолоном и азатиоприном. При лечении II стадии, обратимость которой остается неясной, обсуждается назначение различных

лекарственных препаратов типа метотрексата или циклоспорина А. И далеко зашедших и уже точно необратимых стадиях (III-IV стадии), когда имеется фиброзирование, применяют колхицин, а также лекарственные средства, улучшающие отток желчи, например, урсодезоксихолевую кислоту. Высказывается единодушное мнение, что в финале ПБЦ единственным эффективным методом лечения становится трансплантация печени.

К сожалению, до сих пор отсутствуют контролируемые исследования по оценке названных прогностических факторов в сходных группах больных. Характеристика отдельных препаратов, применяемых при лечении ПБЦ, приводится ниже.

1. Глюкокортикоиды. По данным ряда неконтролируемых исследований, препараты этой группы не оказывают положительного влияния на клиническое или гистологическое течение ПБЦ. По нашему мнению, отказ от глюкокортикоидной терапии был преждевременным (не в последнюю очередь этот отказ был связан с тем, что течение остеодистрофии, которая так или иначе обнаруживается у больных с далеко зашедшими стадиями ПБЦ, заметно ухудшалось на фоне глюкокортикоидной терапии).

Лишь недавно глюкокортикоиды вновь привлекли к себе внимание. Было проведено контролируемое исследование эффективности их применения у 36 пациентов. Старое правило, согласно которому «кортикостероиды хороши для печени, но плохи для костей», подтвердилось и в этой работе. Вместе с тем у больных, получавших преднизолон (в поддерживающей дозе 10 мг), через 1 год было достоверное уменьшение зуда и утомляемости, а также улучшение функциональных печеночных проб (включая результаты исследования проколлаген-3-пептида) и гистологической картины печени. Однако плотность костной ткани при этом уменьшалась.

В настоящее время опубликованы результаты плацебо контролируемого исследования, проводившегося в течение 3 лет, в котором сравнивались результаты применения преднизолона (у 19 больных) и плацебо (у 17 пациентов). 3 из 19 больных, получавших преднизолон, и 5 из 17 пациентов, получавших плацебо, умерли. Уровень иммуноглобулинов у больных, леченных преднизолоном, достоверно снижался. Улучшились показатели всех сывороточных печеночных проб, при количественном определении снизилась концентрация АМА. Ухудшение гистологической картины печени чаще отмечалось у больных, получавших плацебо. Достоверных различий содержания минеральных веществ в костной ткани у больных двух групп через 3 года не выявлено. На основании полученных результатов сделан вывод, что применение преднизолона у больных ПБЦ ведет к ослаблению клинических симптомов, улучшению лабораторных показателей и гистологической картины, в связи с чем этот препарат можно применять с целью замедления прогрессирования заболевания.

Как показала недавно проведенная работа, поддерживающее применение кальция, витамина D и кальцитонина у 38 больных ПБЦ было эффективным в плане снижения резорбции костной ткани при тяжелой остеодистрофии. Эти препараты можно назначать с целью соответствующей профилактической терапии одновременно с длительным лечением кортикостероидами. Полученные в последние годы результаты позволяют ре-

комендовать кортикостероидную терапию в раннюю фазу ПБЦ (стадии I—II), комбинируя ее при необходимости с другими препаратами (например, с урсодезоксихолевой кислотой). В связи с этим необходимо напомнить о возможности дополнительного назначения азатиоприна (в дозе 75—100 мг/сут), позволяющего уменьшить дозу кортикостероидов. Является ли длительное применение глюкокортикоидов (в сочетании с азатиоприном) с урсодезоксихолевой кислотой и биофосфонатами под регулярным контролем плотности костной ткани идеальной схемой лечения ранних стадий ПБЦ, еще нуждается в подтверждении. Мы рекомендовали бы применение кортикостероидов в первую очередь тогда, когда заболевание осложняется присоединением коллагеноза (например, системной красной волчанки) или имеется «смешанная форма» ПБЦ и хронического агрессивного гепатита.

2. Азатиоприн. Проведено 2 контролируемых исследования применения азатиоприна при ПБЦ. Одно из них (в 70-х годах) касалось использования препарата в лечении 22 пациентов на прецирротической стадии заболевания. Выживаемость и прогрессирование гистологических изменений не различались в обеих группах. Через 3 года отмечена тенденция к большей выживаемости больных, получавших лечение азатиоприном.

Результаты международного многоцентрового исследования у 248 пациентов подтвердили тенденцию к улучшению выживаемости, если у пациентов, получавших азатиоприн и не получавших его, было идентичное распределение факторов риска. Выживаемость больных, получавших азатиоприн в дозе 1 мг/кг, достигала в таких случаях 20 мес.

Однако вывод о том, что подобные больные должны получать лечение азатиоприном, разделяют не все гепатологи, поскольку протокол указанного исследования не был лишен ряда недостатков. Мы в настоящее время не рекомендуем монотерапию азатиоприном при ПБЦ.

3. Циклоспорин А. Известная схожесть ПБЦ и хронической реакции «трансплантат против хозяина» позволило провести лечение циклоспорином А у небольшой группы больных ПБЦ. Циклоспорин А или плацебо назначали внутрь 12 больным с клиническими симптомами ПБЦ. Циклоспорин А назначали в дозе, обеспечивавшей концентрацию препарата в сыворотке в пределах от 100 до 300 нг/мл. Активность щелочной фосфатазы уменьшилась на 37% по сравнению с исходными показателями через 1 год только у больных, получавших циклоспорин А. После прекращения лечения активность этого фермента вновь возрастала. У 51% пациентов повышается уровень креатинина. Гистологическая картина печени в процессе лечения не изменялась. Затем были представлены 2 другие работы. Результаты исследования с наибольшим числом наблюдений свидетельствуют о том, что при применении циклоспорина А в дозе 3 мг/(кг·сут) нет каких-либо различий в показателях летальности по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Таким образом, целесообразность применения циклоспорина А оказывается аналогичной таковой при монотерапии азатиоприном (см. выше). Правда, можно было отметить снижение числа летальных случаев, обусловленных поражением печени. Кроме того, терапевтический эффект циклоспорина А (очень умеренный) следует рассматривать с учетом побочных явлений (нефротоксичность, гипертензия).

В настоящее время целесообразность монотерапии циклоспорином А считается спорной. Смогут ли новые производные циклоспорина изменить такую оценку, покажет будущее.

4. Хлорамбуцил. В рамках рандомизированного проспективного исследования была изучена эффективность этого препарата в лечении 13 больных ПБЦ. Через 1 год у пациентов, получавших хлорамбуцил, по сравнению с больными, которым лечение не проводилось, было отмечено улучшение гистологической картины печени. Однако степень фиброза и гистологическая стадия в обеих группах не различались. Показатели функциональных печеночных проб под влиянием лечения улучшались. Среди больных, получавших лечение, умер 1 пациент, среди не получавших лечения — 2. У 30% больных пришлось отменить препарат из-за серьезных побочных эффектов в виде угнетения функции костного мозга и инфекционных осложнений, в связи с чем отдаленные результаты лечения оценить не удалось. Мы не рекомендуем применять хлорамбуцил из-за заметно более высокого риска острого лейкоза или злокачественной лимфомы.

5. Метотрексат. Эффективность метотрексата изучалась в нескольких исследованиях (правда, с небольшим числом наблюдений), чаще при применении в дозе 15 мг/нед. Результаты неконтролируемого исследования у 16 пациентов, получавших лечение в течение 12–34 мес, свидетельствовали о клиническом, лабораторном и гистологическом улучшении. Однако это улучшение наблюдалось в первую очередь тогда, когда лечение проводилось в ранней фазе (не на стадии цирроза). Никаких побочных эффектов со стороны печени не выявлено. В качестве единственного осложнения отмечена тромбоцитопения. Применение этого препарата для лечения ранних стадий ПБЦ представляет большой интерес. Однако небольшое число наблюдений не позволяет решить вопрос о месте метотрексата в длительном лечении ПБЦ. При продолжительном применении препарата следует помнить о том, что наряду с гепатотоксическим действием может возникнуть, часто непредсказуемо, серьезное осложнение в виде острого пневмонита, вызванного метотрексатом. Мы рекомендуем применять данный препарат только в рамках контролируемых проспективных исследований.

6. D-пеницилламин (DPA). Опубликованы результаты 8 исследований, включавших в общей сложности 823 пациента. Больные на разных стадиях заболевания получали различные дозы препарата. Сделано заключение, что препарат не влияет на гистологическую картину печени и/или выживаемость больных ПБЦ. Последнее двойное слепое контролируемое исследование, в котором изучалась эффективность применения DPA в дозе 1,2 г/сут в сравнении с плацебо, дало аналогичные результаты.

7. Урсодезоксихолевая кислота. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты (торговое название «урсофальк») в дозе 13–15 мг/(кг·сут) изучалась в текущем неконтролируемом пилотном исследовании у 15 больных ПБЦ. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечалось. У пациентов, получавших урсодезоксихолевую кислоту, наблюдалось достоверное снижение концентрации билирубина, активности щелочной фосфатазы и уровня трансаминаз. У 3 больных, получавших лечение, после отмены препарата ухудшились функциональные печеночные пробы. Их

показатели опять улучшились при возобновлении приема урсодезоксихолевой кислоты.

Эти первые работы французских авторов дали обнадеживающие результаты как в отношении влияния препарата на клинические симптомы (в частности, уменьшение зуда), так и применительно к названным лабораторным параметрам. После этой работы другие сообщения подтвердили и дополнили приведенные результаты.

Греческие авторы на материале 45 больных установили снижение активности ферментов через 3 мес лечения. Через 6 мес терапии это снижение становилось максимальным, после чего оно было уже не столь выраженным. У 3 больных на далеко зашедшей стадии ПБЦ и уровнем билирубина выше 10 мг/дл не было изменений лабораторных показателей. Однако отдельные наблюдения показывают, что применение урсодезоксихолевой кислоты на поздних стадиях заболевания может привести к ухудшению его клинического течения. В редких случаях на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой уменьшается выраженность клинических симптомов (особенно зуда и утомляемости в сочетании со снижением концентрации билирубина, активности щелочной фосфатазы и ГПТ. Несмотря на положительную динамику, это сопровождается прогрессированием гистологических изменений в направлении цирроза печени.

Последние данные, полученные при рандомизированном, плацебо контролируемом, двойном слепом исследовании у 153 больных, говорят о необходимости сопоставлять эффективность урсодезоксихолевой кислоты с концентрацией билирубина. У больных, у которых уровень билирубина был ниже 2 мг/дл, лабораторные параметры на фоне лечения отчетливо улучшались, тогда как у пациентов с уровнем билирубина заметно выше 2 мг/дл (в среднем 5,1 мг/дл) лабораторные показатели если и улучшались, то очень незначительно.

Результаты большого многоцентрового контролируемого исследования у 73 больных, получавших урсодезоксихолевую кислоту, и у стольких же пациентов, получавших плацебо, свидетельствовали о неэффективности терапии у 6 больных основной группы и у 13 пациентов контрольной группы. Исследование 95 биоптатов печени показало отчетливое улучшение гистологических параметров. После лечения значительно ослабевал зуд, улучшались функциональные печеночные пробы, уменьшались многие гистологические изменения, характерные для ПБЦ (вплоть до фиброза). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что урсодезоксихолевая кислота эффективна и безопасна в первую очередь при лечении ранних форм ПБЦ. Последние данные свидетельствуют о том, что этот в целом благоприятный эффект сохраняется в течение 4 лет! Однако только что опубликованные результаты исследования, включавшего 61 пациента, показывают, что на фоне терапии в течение 2 лет, по крайней мере, гистологическое течение заболевания у больных, получавших лечение урсодезоксихолевой кислотой и не получавших такого лечения не изменяется. Может ли применение более высокой дозы урсодезоксихолевой кислоты в течение более длительного периода улучшить эту ситуацию, покажет ближайшее будущее.

Как и при применении колхицина (см. ниже), существенное преимущество терапии урсодезоксихолевой кислотой заключается в ее хорошей переносимости, особенно в сравнении с хлорамбуцилом или азатиоприном. Оценивая механизм действия урсодезоксихолевой кислоты, можно сделать вывод, что она положительно влияет на те факторы заболевания, которые отвечают за нарушение выделения первичных желчных кислот, но не действует на патогенетические звенья, обуславливающие развитие иммунных реакций с поражением эпителия желчных протоков.

С учетом указанного обстоятельства при ПБЦ целесообразна комбинированная терапия, включающая в себя, например, урсодезоксихолевую кислоту вместе с иммуносупрессивными препаратами (см. выше: 1. Глюкокортикоиды).

8. Колхицин. Колхицин известен как препарат с противовоспалительным и антифиброзирующим механизмом действия. В начале текущего десятилетия его впервые применили в лечении 5 больных ПБЦ. В дальнейшем проведено 3 плацебо контролируемых исследования. Наблюдалось улучшение (частично достоверное) лабораторных показателей. Достоверное улучшение выживаемости больных отмечалось только в одном исследовании, причем только тогда, когда 3 больных по различным причинам исключались из анализа.

При применении колхицина в дозе 1–1,2 мг/сут побочные эффекты встречались очень редко или же вообще отсутствовали. У небольшой части больных наблюдались поносы и нехарактерные боли в верхней половине живота. С учетом опубликованных в настоящее время данных мы считаем, что эффективность монотерапии колхицином при ПБЦ недостаточно доказана, в связи с чем не рекомендуем ее проведение у таких больных.

Тенденции к улучшению функциональных печеночных проб, а возможно, и показателей выживаемости пациентов при длительном применении колхицина противостоит очень незначительное влияние препарата на гистологические изменения печени или даже его полное отсутствие. Это несоответствие пока не нашло объяснения.

9. Малотилат (malotilat). Малотилат (по 500 мг 3 раза в сутки) применялся в рамках многоцентрового европейского исследования у 52 больных ПБЦ. В процессе последующего наблюдения (в среднем в течение 28 мес) его эффективность сравнивалась с таковой при применении плацебо у 49 пациентов контрольной группы. При лабораторном исследовании отмечалось статистически достоверное снижение активности щелочной фосфатазы, ГОТ, ГПТ, а также уровня IgA и IgM. У больных, получавших плацебо, указанная положительная динамика отсутствовала. Отмечалось благоприятное действие препарата на гистологическую картину печени (вплоть до влияния на фибротические изменения). Различий в показателях выживаемости больных не отмечено. У 6 пациентов лечение пришлось прекратить из-за развития побочных эффектов, которые полностью исчезли после отмены препарата.

Авторы пришли к заключению о незначительной эффективности малотилата, в связи с чем его не стоит рекомендовать в виде монотерапии для лечения больных ПБЦ.

в) Хирургическое лечение при ПБЦ

Из-за развивающейся при ПБЦ выраженной портальной гипертензии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода могут возникать сравнительно рано, т.е. еще до завершения полной цирротической перестройки печени. Если повторное склерозирование узлов не дает длительного терапевтического эффекта, то следует ставить вопрос о внутрипеченочном портосистемном шунтировании через яремные вены, поскольку на этой стадии заболевания функция печени еще сохранена и печеночная энцефалопатия наблюдается редко. Если, однако, у больного прогрессируют признаки печеночной недостаточности (усиливается желтуха, увеличивается асцит, нарастают явления печеночной энцефалопатии), то прогноз заболевания становится очень плохим. При повышении уровня билирубина в сыворотке выше 6 мг/дл выживаемость больных уменьшается примерно до 2 лет (см. табл. 93). Однако введение с 1980 г. в клиническую практику трансплантации печени значительно улучшило прогноз.

Больные ПБЦ рассматриваются в настоящее время как оптимальные кандидаты на трансплантацию печени, поскольку чаще это женщины среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Однако многие вопросы, связанные с трансплантацией печени при ПБЦ, еще остаются открытыми. Это касается в первую очередь времени проведения трансплантации и отбора больных.

Какие критерии отбора могут помочь в определении больных, больше всего нуждающихся в трансплантации печени?

Исследования у большого числа больных ПБЦ показали, что для трансплантации печени достаточно, по-видимому, нескольких простых критериев. Таковыми могут быть:

- 1) повышение билирубина до 10 мг/дл и/или наличие асцита.
- 2) нарастающая физическая слабость (пациентка — домашняя хозяйка, из-за выраженного снижения работоспособности не в состоянии выполнять домашнюю работу).
- 3) зуд, рефрактерный к терапии. В настоящее время это показание встречается редко, поскольку имеются препараты, способные эффективно уменьшать зуд (см. выше).

Плохое общее состояние и тяжелые сопутствующие заболевания должны рассматриваться как противопоказания. Долго существовавшие возрастные ограничения (60 лет) в настоящее время смягчены в связи с изменением рамок «биологического возраста».

Термин «плохое общее состояние» трудно объективизировать. Хирурги-трансплантологи из Голландии оценивают состояние питания больных (а тем самым и общее состояние) главным образом на основании простого определения мышечной массы с помощью измерения окружности плеча.

Каковы шансы на успех при трансплантации печени?

В списке показаний для пересадки печени ПБЦ стоит на 2-м месте. С 1980 по 1985 г. было проведено в общей сложности 97 операций трансплантации

печени у 76 больных на далеко зашедших стадиях ПБЦ. 5-летняя выживаемость пациентов составила 66%. С дальнейшим прогрессом операционной техники и улучшением послеоперационного ухода выживаемость в течение 1 года возросла почти до 70%. При этом 90% больных, которые пережили 1-й год после операции, переживают в дальнейшем 3-й и 5-й годы.

Из 161 больного с ПБЦ выживаемость в течение 1-го года после операции составила 75%, а выживаемость в течение 5 лет — 70%. Эти данные свидетельствуют, что трансплантация печени значительно улучшает выживаемость больных по сравнению с естественным течением заболевания (см. табл. 93). Правда, примерно у 25% пациентов с пересаженной печенью в дальнейшем приходится проводить повторную трансплантацию. В начальном периоде после трансплантации титр антител падает. Однако эти антитела сохраняются еще долго. Возможность развития в трансплантате печени повторного заболевания оценивается противоречиво. В одном из исследований у 9 из 10 больных в биоптате трансплантата наблюдались признаки заболевания, сходные с таковыми при ПБЦ. Однако другие авторы не смогли подтвердить эти данные.

При успешно выполненной трансплантации печени отдаленный прогноз больных ПБЦ следует считать благоприятным, даже если в первые месяцы после операции, возможно, вследствие сочетания постельного режима и иммуносупрессивной терапии, возникают значительные нарушения костной системы.

Важно подчеркнуть, что операцию не следует отодвигать на очень поздний срок. Если трансплантация печени проводится по неотложным показаниям, то прогноз остается по-прежнему плохим: выживаемость в течение 1 года составляет лишь 29%.

Насколько хорошие результаты может давать трансплантация печени у больных на далеко зашедших стадиях ПБЦ, видно хотя бы по тому, что после успешной трансплантации более 80% пациентов возвращаются к повседневным занятиям!

12.9.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

ПБЦ представляет собой заболевание женщин среднего возраста, у мужчин оно встречается крайне редко. В клиническом плане выделяют бессимптомную форму ПБЦ, которая по меньшей мере в течение первых 5 лет протекает сравнительно благоприятно, а затем дополняется клиническими проявлениями и приобретает прогрессирующее течение и форму с клиническими симптомами, которая с самого начала склонна к прогрессированию.

При бессимптомном течении диагноз ПБЦ ставится обычно на основании лабораторных изменений, свидетельствующих о внутрипеченочном холестазах (повышение активности ферментов холестаза, щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, нормальный уровень билирубина в сыворотке).

Если заболевание сопровождается клиническими проявлениями, о ПБЦ можно думать при характерных симптомах (утомляемость, зуд, гиперпигментации и ксантелазмы), сочетающихся с перечисленными выше лабораторными изменениями.

В обоих случаях диагноз подтверждается при обнаружении повышенного уровня IgM и положительных антимитохондриальных антител (анти-M2), а также при соответствующей гистологической картине. В лечении больных ПБЦ выделяют симптоматические мероприятия, консервативную терапию с использованием различных лекарственных препаратов и активное хирургическое лечение (трансплантация печени). Говоря об общих мероприятиях, необходимо подчеркнуть, что каждый 3-й больной ПБЦ имеет недостаточную массу тела. Таким пациентам при отсутствии явлений печеночной недостаточности (признаки печеночной энцефалопатии) рекомендуется питание повышенной энергетической ценности с высоким содержанием белков. Ограничение жиров или переход на прием среднецепочечных триглицеридов (торговое название препарата церес (Ceres)) необходимы только при признаках нарушения гепатобилиарного пищеварения (поносы). У всех больных с желтухой на поздней стадии заболевания оправданно назначение терапии жирорастворимыми витаминами (А, Е, К). Напротив, регулярное введение витамина D в ежемесячной дозе 100 000 ЕД внутримышечно для лечения гепатогенной остеодистрофии показано в первую очередь пациентам в постменопаузальном периоде. Дополнительно целесообразны назначения кальция в дозе 1–1,5 г в день, физические упражнения, регулярное солнечное облучение. Необходимо контролировать уровень кальция в сыворотке. Для симптоматического лечения зуда в настоящее время препаратом выбора остается холестирамин в наименьших эффективных дозах (4–12 г). Анионообменные препараты могут связывать лекарственные средства, поэтому мы рекомендуем назначать другие лекарственные препараты самое раннее через 4 ч после приема холестирамина. Если на фоне терапии холестирамином усиливаются поносы, то показано включение в пищевой рацион среднецепочечных триглицеридов. Для лечения тяжелых форм зуда, резистентных к терапии, применяют плазмаферез, фототерапию, урсодезоксихолевую кислоту и рифампицин. Полезными могут оказаться короткие курсы лечения кортикостероидными препаратами в небольших дозах.

Гиперлипидемия служит симптоматическим проявлением ПБЦ, свойственным любому холестатическому заболеванию печени. Для ее лечения используется холестирамин. Препараты, снижающие уровень липидов (типа клофибрата), противопоказаны.

Длительный эффект различных лекарственных препаратов при ПБЦ пока не установлен. Доказана бесперспективность использования D-пенициллина. Рискованным представляется назначение хлорамбуцила. Эффективность циклоспорина А незначительна, а побочные явления могут быть очень выраженными. Вопрос о месте метотрексата в лечении ПБЦ остается открытым. Монотерапия колхицином или азатиоприном, несмотря на хорошую переносимость обоих препаратов, бывает недостаточно эффективной. Применение урсодезоксихолевой кислоты ведет на ранних стадиях заболевания к отчетливому клиническому улучшению и положительной динамике лабораторных параметров. Влияние данного препарата на гистологические изменения печени так же благоприятное. На ранних стадиях заболевания хороший эффект может дать иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (иногда в

комбинации с азатиоприном). Необходимо дополнительное лечение гепатогенной остеодистрофии. Текущие исследования призваны в первую очередь ответить на вопрос, эффективнее ли комбинированная терапия ПБЦ, чем монотерапия.

Поздние стадии ПБЦ служат твердо установленным показанием для трансплантации печени. Важно наладить своевременные контакты с центром трансплантации печени, чтобы подобрать трансплантат в плановом порядке, а не проводить экстренную операцию. Результаты трансплантации печени при ПБЦ обнадеживают. Более 3/4 всех больных, у которых трансплантация печени оказалась успешной, полностью восстанавливают физическую активность.

12.10. ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

12.10.1. ЭТИОЛОГИЯ

Причины первичного склерозирующего холангита (ПСХ) остаются невыясненными. Это заболевание может протекать в ассоциации с неспецифическим язвенным колитом, который обнаруживается более чем у 2/3 пациентов с ПСХ.

Это привело, помимо всего прочего, к появлению спекулятивной гипотезы о том, что причиной воспалительной реакции желчных протоков служит «портальная бактериемия». Доказательств этой гипотезы не получено.

12.10.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ПСХ составляет в Соединенных Штатах Америки 2–7 случаев на 100 000 жителей. В первую очередь поражаются мужчины в возрасте 25–50 лет.

Можно предположить, что с увеличением частоты эндоскопической холангиографии, позволяющей поставить диагноз ПСХ, число выявленных случаев заболевания будет возрастать.

12.10.3. КЛИНИКА

Клиника ПСХ многообразна. Большинство больных предъявляют жалобы на утомляемость, похудание, неопределенные боли в правом подреберье, а также периодически на желтуху и зуд. Длительность существования этих симптомов до момента установления диагноза ПСХ составляет примерно 1–2 года.

У части больных заболевание долго остается бессимптомным и диагностируется впервые уже на стадии развернутого цирроза печени.

В табл. 97 приводится частота отдельных симптомов у больных ПСХ.

В табл. 98 представлена частота выявления у больных ПСХ гиперпигментации, ксантелазм, желтухи, а также увеличения печени и селезенки в сравнении с таковой у пациентов с ПБЦ. Примерно у 70% больных обнаруживаются хронические воспалительные заболевания кишечника. В 60–70% случаев диагностируется неспецифический язвенный колит, у 5% пациентов — болезнь Крона. У 80% больных к моменту начала клинических проявлений

**Клинические и лабораторные данные у больных с ПСХ
(по J.Helsberg и соавт.: Gastroenterology, 1987)**

Симптомы		Объективные данные		Измененные лабораторных показателей	
Утомляемость	64%	Гепатомегалия	51%	Повышение активности щелочной фосфатазы	98%
Желтуха	51%	Спленомегалия	23%	Повышение уровня ГПТ	92%
Похудание	42%	«Сосудистые звездочки»	19%	Повышение уровня билирубина (> 1,5 мг%)	47%
Лихорадка	42%			Выявление положительных АНА	6%
Зуд	40%				

ПСХ поражения кишечника протекают бессимптомно или со слабо выраженными клиническими симптомами. Как правило, развитие воспалительного заболевания кишечника предшествует появлению симптомов ПСХ. Взаимосвязи между тяжестью колита и прогрессированием поражения печени нет. В табл. 98 приводится корреляция между клиническими симптомами и лежащим в их основе хроническим воспалительным заболеванием толстой кишки.

Как и ПБЦ, ПСХ не ограничивается поражением печени.

В табл. 90 дано сравнительное соотношение внепеченочных проявлений при ПБЦ и ПСХ.

12.10.4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Изменения лабораторных показателей характерны для холестаза. Прежде всего это увеличение активности щелочной фосфатазы, которая в большинстве случаев превышает нормальные показатели более чем в 3 раза. Уровень билирубина может быть очень различным. В последней публикации отмечены случаи ПБЦ без повышения уровня щелочной фосфатазы

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и воспалительные поражения толстой кишки (по J.Helsberg и соавт.: Gastroenterology, 1987)

		Больные с клиническими симптомами заболевания (n = 40)	Больные с бессимптомным течением (n = 13)
Неспецифический язвенный колит		55%	69%
Болезнь Крона		5%	0%

даже на стадии цирроза печени. Правда, число таких больных очень невелико (примерно 3% всех пациентов с ПСХ). Все же при симптомах поражения печени выявление нормального уровня щелочной фосфатазы не должно вести к прекращению дальнейшего обследования с целью поиска ПСХ, особенно у больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки.

Однако при типичном течении ПСХ повышенная активность щелочной фосфатазы обнаруживается в 98% случаев. Повышение уровня трансаминаз отмечается у 90% больных, а увеличение содержания билирубина — примерно у половины пациентов (см. табл. 97). У больных ПБЦ, имеющих клинические симптомы заболевания, может наблюдаться также гипергаммаглобулинемия с повышением уровня IgM. В 35–74% случаев выявляются антитела к гладкой мускулатуре. Присутствие таких антител (чаще в низком титре) не коррелирует с выраженностью клинических симптомов. Антитела к митохондриям отсутствуют. В табл. 99 приводится частота обнаружения антител против нейтрофилов (pANCA). Присутствие pANCA не коррелирует с клинической активностью поражения печени. Правда, при обострении неспецифического язвенного колита, одной из основных форм воспалительных заболеваний кишечника, как правило, отмечается положительный титр pANCA. Пока не решено, свидетельствует ли одновременное выявление антител при неспецифическом язвенном колите и ПСХ о патогенетической взаимосвязи заболеваний.

Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод о высокой частоте pANCA у больных ПСХ. В равной мере эти антитела обнаруживаются и у больных ПСХ без эндоскопических и гистологических признаков неспецифического язвенного колита.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография ничего не дают для диагностики. Напротив, при эндоскопической холангиографии диагноз подтверждается в 82% случаев. Гистологические изменения в биоптатах печени обнаруживаются почти у всех больных ПСХ. Примерно в 40% случаев биопсия печени играет решающую роль в установке диагноза. Типичные для ПСХ изменения, выявляемые при холангиографии, включают в себя фокальные или диффузные внутрипеченочные стриктуры или расширения с одновременным поражением внепеченочных желчных протоков или без него. Опасность развития холангита заставляет проводить

Таблица 99

**Антитела к нейтрофилам (pANCA) у больных с ПСХ
(по L. Baffoni и соавт.: J. Hepatol. 1990 Suppl.2, Vol.11, S.4)**

	Положительные	Частота (в %)
Первичный склерозирующий холангит	23/31	74
Воспалительные заболевания кишечника	4/31	13
Первичный билиарный цирроз	1/24	4
Алкогольный гепатит	0/19	—
Системная красная волчанка	0/12	—
Доноры крови	0/22	—

ЭРХПГ у таких пациентов под прикрытием антибиотиков, вводимых при исследовании (пиперациллин (Piperacillin) или мезлоциллин (Mezlocillin)).

Важнейшие данные, на которых строится диагностика ПСХ, приведены в табл. 100. В табл. 101 представлены основные заболевания, которые включаются в дифференциально-диагностический поиск.

Чрезвычайно трудной может оказаться дифференциальная диагностика ПСХ и холангиокарциномы. Клинические симптомы и результаты лучевых методов исследования иногда позволяют вести поиск в нужном направлении.

Согласно статистическим данным у 3–19% больных ПСХ развивается холангиокарцинома. Частота ее возникновения возрастает по мере увеличения длительности заболевания.

12.10.5. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Лечение больного ПСХ представляется чрезвычайно трудным. В первую очередь это связано с недостаточностью знаний о естественном течении заболевания.

Следует отметить, что симптоматические мероприятия при ПСХ не отличаются от таковых при лечении пациентов с ПБЦ (см. данный раздел).

Любое применение различных лекарственных препаратов оправданно только тогда, когда оно препятствует прогрессированию заболевания и не слишком часто дает побочные эффекты. Это ставит вопрос о естественном течении заболевания и прогностических параметрах.

До недавнего времени знания о естественном течении ПСХ базировались на материале сравнительно небольших групп больных, а приводившиеся данные значительно различались. Это касалось как 5-летней выживаемости, так и вопроса о том, как часто у больных бессимптомным ПСХ в

Таблица 100

Диагностика ПСХ

-
1. Параметры холестаза (однако в редких случаях уровень щелочной фосфатазы может быть нормальным); рANCA
 2. Холангиография [примерно в 20% случаев могут быть исключительно печеночные изменения — «ПСХ с маленькими протоками» (small duct PSC)]
 3. Гистологические изменения (стадии I–IV)
-

Таблица 101

Дифференциальная диагностика ПСХ

-
1. Холестатические поражения печени
 - лекарственные
 - ПБЦ
 - холестатические формы ХАГ и алкогольного гепатита
 2. Заболевания желчных путей
 - холангиопатии: ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция, вливания 5-фторурацила
 - холангиокарцинома, стриктуры, кисты
-

дальнейшем возникают клинические проявления заболевания (ситуация, аналогичная таковой при ПБЦ).

Не так давно были опубликованы результаты первого исследования, включавшего 174 наблюдения. У 37 пациентов заболевание протекало бессимптомно. У 71% больных одновременно выявлялось хроническое воспалительное заболевание кишечника (как правило, неспецифический язвенный колит). Продолжительность наблюдения пациентов составляла в среднем 6 лет. За время наблюдения умерло 34% больных (из них 90% больных, имевших клинические симптомы заболевания). Средняя выживаемость пациентов с момента диагноза составила 12,9 года.

У 19% из 59% умерших больных обнаруживалась холангиокарцинома, ставшая осложнением ПСХ.

О серьезном прогнозе у больных ПСХ, имеющих клинические проявления заболевания, сообщали многие авторы. Можно исходить из того, что 40–50% пациентов с ПСХ, у которых отмечаются клинические симптомы заболевания, умирают в течение 6 лет. Напротив, у больных с бессимптомными формами ПСХ прогноз значительно лучше. 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет 88% и выше (рис. 72).

Как часто у больных с первично бессимптомным течением ПСХ в дальнейшем появляются клинические симптомы заболевания?

Данные по этому вопросу противоречивы. Некоторые авторы наблюдали приблизительно у 60% больных с первично бессимптомной формой ПСХ в течение 5 лет появление клинических симптомов заболевания. Другие гепатологи (прежде всего из скандинавских стран) приводили существенно более низкую частоту такого клинического течения. Возможно, эти различия связаны с неодинаковым подходом к определению клинических симптомов, в частности, с трактовкой утомляемости как специфического симптома заболевания.

Обобщая имеющиеся данные, можно заключить, что, по меньшей мере, у части больных с первично бессимптомным течением ПСХ сравнительно быстро (5 лет) появляются клинические симптомы заболевания, причем

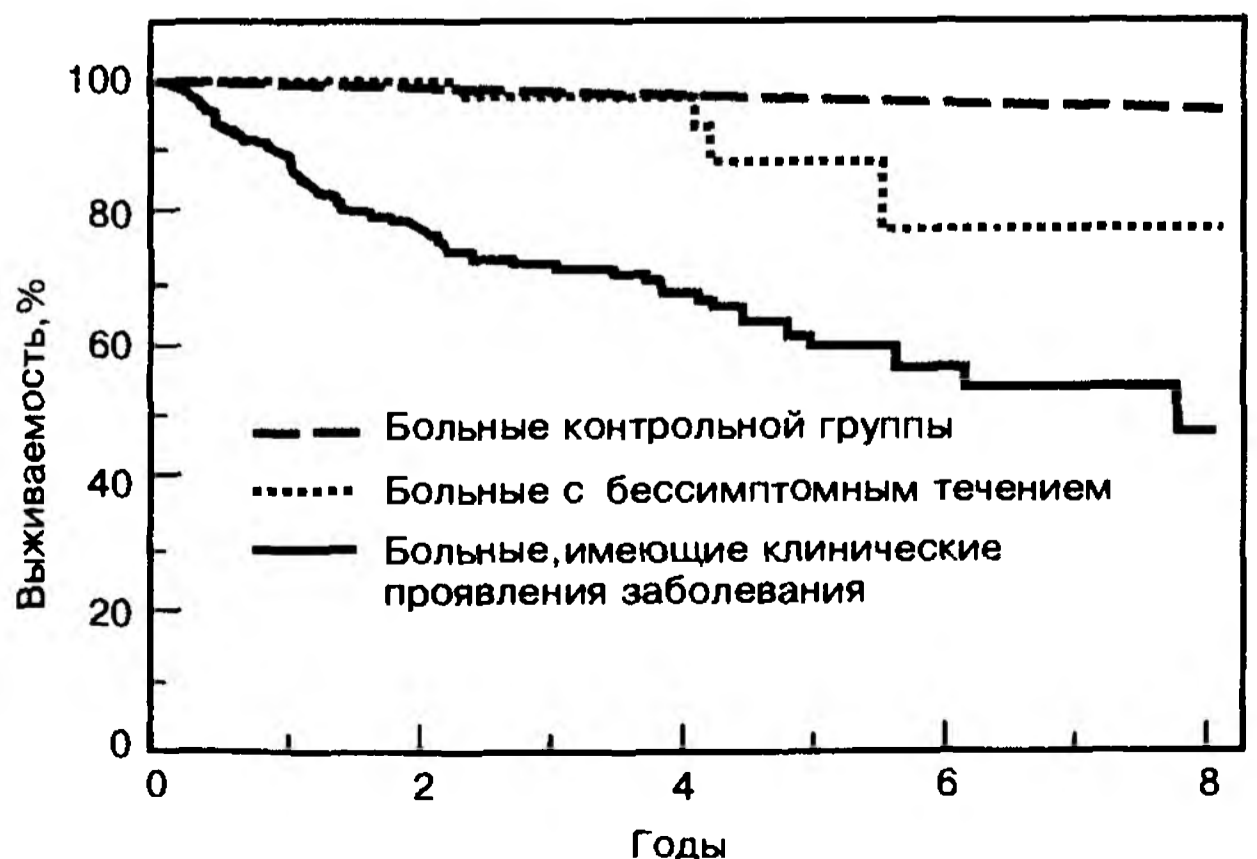


Рис. 72. Выживаемость больных с ПСХ (по Wiesner и соавт. 1989)

заранее нельзя предсказать, имеется ли у больного такой риск или нет. Лечащий врач должен определить, каким образом и с помощью каких параметров он лучше всего может оценить прогноз для конкретного больного.

Ответ на это вопрос аналогичен таковому в ситуации, складывающейся при ПБЦ. В обоих случаях вопреки широко распространенному мнению активность ферментов холестаза не имеет прогностического значения. Полученные в настоящее время результаты многовариантного анализа свидетельствуют о том, что в установлении показаний для лечения у конкретного больного ПСХ могут помочь концентрация билирубина, наличие или отсутствие хронического воспаления толстой кишки, гистологическая стадия заболевания по данным биопсии печени.

Остается спорной независимая прогностическая ценность содержания гемоглобина, возраст больных и увеличения печени.

Как и в случае с ПБЦ, практическому врачу, наблюдающему больного ПСХ, можно рекомендовать определять у пациента 2–3 раза в год концентрацию билирубина в сыворотке наряду с клиническим обследованием.

У больных с бессимптомным течением заболевания концентрация билирубина в сыворотке, как правило, остается нормальной. Если повышается уровень билирубина и присоединяются клинические симптомы заболевания, то прогноз ПСХ ухудшается. Тогда возникает вопрос о возможном применении в дополнение к симптоматическим мероприятиям (см. главу 12.9.4) различных лекарственных препаратов.

В табл. 102 приведены нехирургические способы лечения ПСХ. Наряду с общими мероприятиями, которые полностью идентичны таковым при лечении больных ПБЦ (см. в соответствующем разделе), в ней указаны специальные методы лечения, предусматривающие или не предусматривающие применение эндоскопии.

Каковы результаты применения лекарственных препаратов при лечении ПСХ?

Результаты медикаментозного лечения больных ПСХ нельзя назвать удовлетворительными.

а) **D-пеницилламин (DPA)**. Опубликованные данные рандомизированного, проспективного, двойного слепого исследования, в котором больные

Таблица 102

Лечение ПСХ

-
1. Общие мероприятия
 2. Специальные методы лечения
 - «механические» (расширение ограниченных изолированных стриктур)
 - антибиотики
 - урсодезоксихолевая кислота (!)
 - кортикостероиды/колхицин
 - метотрексат (!)
 - D-пеницилламин
 - циклоспорин
-

получали ежедневно 750 мг ДРА, показали, что применение этого препарата в течение 3 лет не оказало благоприятного влияния на течение заболевания, частоту осложнений и выживаемость пациентов. При лечении ПСХ, как и ПБЦ, нет оснований рекомендовать больным прием ДРА.

б) Глюкокортикоиды в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном. Ретроспективный анализ результатов свидетельствует о том, что глюкокортикоиды и азатиоприн при лечении ПСХ неэффективны. Даже местное введение глюкокортикоидов в желчные протоки не приносит желаемого результата.

Применение преднизолона в комбинации с **колхицином** (10 мг преднизолона и 1,2 мг колхицина в сутки) сначала представлялось оправданным, по меньшей мере, с точки зрения улучшения биохимических показателей.

При обследовании 12 больных, наблюдавшихся более 2 лет (в сравнении с пациентами соответствующей контрольной группы), выявлено улучшение биохимических параметров через 6 и через 12 мес лечения. Однако через 24 мес лечения это улучшение уже больше не отмечалось. У некоторых больных, получавших данную терапию, наблюдались явления остеопороза. Авторы сделали вывод, что комбинация преднизолона и колхицина не оказывает долговременного положительного влияния на клиническое течение заболевания, биохимические параметры или выживаемость пациентов.

в) Метотрексат. Результаты двойного слепого исследования свидетельствовали, что метотрексат способен снижать активность щелочной фосфатазы в сыворотке при у больных ПСХ. Однако этот препарат не влиял на концентрацию билирубина, уровень трансаминаз и содержание альбуминов.

Небольшое исследование у 10 больных показало у 6 из 9 пациентов положительную динамику гистологических изменений с уменьшением признаков воспаления. Препарат в дозе 15 мг/нед в виде пульс-терапии не обладал токсичностью. Авторы пришли к заключению, что лечение метотрексатом в низких дозах, начатое на ранних стадиях ПСХ, может оказаться эффективным.

г) Урсодезоксихолевая кислота. Опубликованы результаты 3 контролируемых исследований, в которых урсодезоксихолевая кислота применялась для лечения ПСХ. Во всех исследованиях отмечалось улучшение лабораторных показателей. В одной работе отмечено также улучшение гистологических показателей. Этот эффект не был подтвержден в двух других работах. В настоящее время многие врачи применяют урсодезоксихолевую кислоту при лечении больных ПСХ, особенно на ранней стадии заболевания. Не в последнюю очередь это связано с хорошей переносимостью препарата. Остается открытым вопрос о том, можно ли улучшить результаты лечения больных при комбинации урсодезоксихолевой кислоты с другими лекарственными средствами, например, с низкими дозами кортикостероидов.

Хирургические методы лечения

Резецирующие и реконструктивные операции в области бифуркации общего печеночного протока проведены у 31 больного с ПСХ, выбранных в течение 7 лет наблюдения из 100 пациентов. Критериями отбора служили персистирующая желтуха и рецидивирующие холангиты. 3 из 31 пациента

умерли в послеоперационном периоде. Смертность больных, имевших стадию цирроза, оказалась выше. Понятно, что этот метод лечения применялся у больных с клиническими симптомами заболевания. Сдерживающим фактором в отношении активных хирургических вмешательств на желчных протоках является и то обстоятельство, что больные на поздних стадиях ПСХ рассматриваются как кандидаты на пересадку печени. Хирургические манипуляции на системе желчных протоков могут привести к тому, что в дальнейшем трансплантация печени окажется технически более сложной, чем у неоперированных. Это относится ко всем операциям на органах брюшной полости, если их проведение не вызвало крайней необходимости.

Существуют ли при ПСХ показания к проведению проктоколэктомии? Проспективное исследование было выполнено у 45 больных ПСХ и неспецифическим язвенным колитом, из которых 20 пациентов были оперированы, а 25 больных наблюдались без операции. Больные этих двух групп не различались ни по выраженности клинических симптомов, ни по биохимическим параметрам и гистологическим данным, ни по выживаемости. Таким образом, проведение подобных вмешательств в ходе лечения больных с ПСХ не рекомендуется.

Возможна ли при ПСХ трансплантация печени?

Каковы к настоящему времени результаты трансплантации печени, проведенной у больных на финальной стадии ПСХ?

В 1986 г. опубликованы результаты первого крупного исследования, включавшего 40 пациентов, из которых 60% были живы через 3 года после операции.

По данным недавно опубликованных результатов наблюдения 55 больных, выживаемость в течение 1 года составила 71%, в течение 2 лет — 57%.

Только что опубликованный опыт клиники Мэйо свидетельствует, что из 221 трансплантации печени 44 были выполнены у больных на финальной стадии ПСХ. Средний возраст больных составлял 42,5 лет, средняя продолжительность операции — 8 ч, средний объем перелитой крови — 15 доз. У 91% пациентов, которым проводилась трансплантация печени, одновременно выявлялось хроническое воспалительное заболевание кишечника. У 12 больных возникла необходимость в проведении повторной операции. В 8 случаях причиной оказалось кровотечение, в 5 — отсутствие герметичности желчных протоков. Другими осложнениями были тромбоз печеночной артерии (у 2 больных), потребовавший повторной трансплантации, бактериальные инфекции (в 35% случаев) и грибковые инфекции (в 11% случаев). Более чем у половины больных выявлялась вирусная инфекция (как правило, цитомегаловирусная). Жертвами этих осложнений стали 7 из 44 больных. Выживаемость больных в течение 1 года составила 90%, в течение 4 лет — 79%.

Эти данные свидетельствуют о том, что трансплантация печени у специально отобранных больных на финальной стадии ПСХ может сохранить жизнь. Это относится в первую очередь к тем случаям, когда в дооперационном периоде, по возможности, исключается холангиокарцинома. Как отмечалось выше, предшествующая колэктомия (в работе клиники Мэйо

она была выполнена у 8 из 44 больных) принципиально не исключает трансплантации печени, хотя заметно повышает и без того высокий риск развития инфекционных осложнений. Как и у больных ПБЦ, у пациентов с ПСХ трудно точно определить оптимальное время для трансплантации печени. Сейчас предложено несколько моделей прогноза ПСХ, которые должны помочь выбрать оптимальное время для трансплантации печени. Однако ни одна из этих моделей не является совершенной, в первую очередь потому, что они не учитывают качество жизни больных.

В клинической практике целесообразно контролировать уровень билирубина в сыворотке крови как параметр, занимающий центральное место во всех моделях прогноза. Как и при ПБЦ, динамику билирубина в сыворотке можно охарактеризовать как «прогностический параметр бедного человека». Ориентируясь на него, следует направлять больных в центр трансплантации печени самое позднее при значениях около 10 мг/дл.

Неясно, развивается ли повторно ПСХ в трансплантированной печени. На этот вопрос можно будет ответить только после многолетнего наблюдения пациентов, перенесших трансплантацию. Так у 5 из 32 больных, наблюдавшихся в центре трансплантации печени, вновь были отмечены признаки ПСХ (хотя в дифференциально-диагностическом плане у них нельзя было исключить рецидивирующий холангит).

Несмотря на сохраняющиеся неясности трансплантации печени у больных ПСХ, эту операцию, как уже говорилось, следует считать безусловно необходимой у пациентов на финальной стадии заболевания.

12.10.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

ПСХ представляет собой заболевание неясной этиологии и встречается преимущественно у мужчин в возрасте 25–50 лет.

Как и в случаях с ПБЦ, ПСХ у части больных выявляется случайно при обнаружении повышенных маркеров холестаза. Другие пациенты обращаются к врачу с жалобами на утомляемость, похудание, неопределенные боли в животе и зуд.

Диагноз ПБЦ заболевания можно с большой вероятностью предположить уже при обнаружении антимитохондриальных антител.

При ПСХ подобные специфические лабораторные параметры отсутствуют. При обследовании больных обнаруживается повышение маркеров холестаза. У большинства пациентов также увеличено содержание гамма-глобулинов и IgM. В типичных случаях ПСХ антимитохондриальные антитела в сыворотке крови больных отсутствуют. Часто выявляются антитела к гранулоцитам (pANCA). При обнаружении клинических и лабораторных признаков, подозрительных на ПСХ, диагноз подтверждается с помощью ЭРХПГ и гистологического исследования биоптатов печени.

Симптоматическое лечение неспецифичное и проводится так же, как и при ПБЦ. При рецидивирующих холангитах необходима терапия антибиотиками.

Применение различных лекарственных препаратов при лечении ПСХ не дает удовлетворительных результатов. Медикаменты не следует использовать

вне контролируемых исследований. D-пеницилламин неэффективен. Как и в случаях ПБЦ, положительный эффект небольших доз кортикостероидных препаратов при ПСХ нивелируется развитием остеопороза. В настоящее время на ранних стадиях заболевания часто применяют в первую очередь урсодезоксихолевую кислоту (в сочетании с глюкокортикоидами?) и метотрексат, хотя отдаленные результаты применения данных препаратов пока отсутствуют.

Течение заболевания очень различается. Возможно, что на протяжении 5 лет у большого числа больных с первично бессимптомным течением ПСХ (до 50%) появляются клинические симптомы заболевания.

Параметром контроля за течением заболевания, помимо клинических данных (гепатоспленомегалия), может служить определение содержания билирубина в сыворотке. Плохой прогноз ПСХ у больных, имеющих желтуху и другие клинические симптомы. Таких пациентов нужно своевременно (при повышении уровня билирубина до 10 мг/дл, до развития осложнений) направлять в центр трансплантации печени. Если желтуха возникает достаточно остро, то следует думать и о возможности первичной холангиокарциномы, которая при длительном течении ПСХ встречается у 3–19% пациентов.

Результаты трансплантации печени, которую можно рассматривать в качестве единственной альтернативы, сохраняющей на длительное время жизнь больного, весьма обнадеживают. Многие больные полностью возвращаются к активной деятельности.

12.11. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ АЛКОГОЛЕМ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

12.11.1. ЭТИОЛОГИЯ

Экзогенные факторы — алкоголь и лекарственные препараты могут приводить к развитию хронического гепатита и поддерживать его течение. Большое количество алкоголя может вызвать жировую инфильтрацию печени, стеатогепатит и цирроз печени. Вместе с тем у людей, злоупотребляющих алкоголем, возможны гистологические признаки и хронического агрессивного гепатита. По данным английских исследований, проведенных без специального отбора больных, алкогольная природа заболевания устанавливается в четверти всех случаев хронического агрессивного гепатита. Такую частоту следует считать необычной, поскольку до сих пор неясно, каким образом алкоголь может вызывать гистологические изменения, свойственные хроническому агрессивному гепатиту. Последние итальянские исследования, у 40 больных хроническими алкогольными поражениями печени в 35% случаев выявили положительные анти-ВГС. У 10 из 14 анти-ВГС-положительных пациентов отмечались гистологические признаки хронического агрессивного гепатита. Среди 26 анти-ВГС-отрицательных больных ни в одном случае не обнаруживалось подобной гистологической картины.

Эти первые результаты свидетельствуют о том, что у большого числа больных с хроническими заболеваниями печени, злоупотребляющих алкоголем, можно предположить содружественное повреждающее действие экзогенных факторов и спорадической инфекции ВГС.

Помимо алкоголя (и, возможно, одновременно имеющейся вирусной инфекции) к развитию хронического агрессивного гепатита могут привес-

ти изониазид, сульфаниламиды, оксифенизатин, альфа-метилдопа и нитрофурантоин при их длительном воздействии.

12.11.2. СПЕКТР АЛКОГОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Спектр заболеваний печени алкогольной природы включает в себя жировую инфильтрацию печени, алкогольный гепатит и цирроз печени.

Ниже мы рассмотрим эти клинические формы как отдельные заболевания, хотя каждому врачу хорошо известно, что у многих больных бывают комбинации указанных трех форм хронической гепатопатии, а клинические, лабораторные и гистологические признаки, характерные для той или иной формы поражения, перекрывают друг друга.

а) Жировая инфильтрация печени

Чрезмерное количество алкоголя может быстро привести к жировой инфильтрации печени.

Клинически это заболевание протекает у большинства пациентов бессимптомно.

Предположительный диагноз ставится у больного с увеличенной печенью мягкой консистенции, которая выявляется либо случайно, либо при жалобах на периодические боли в правом подреберье. Корреляция между степенью увеличения печени и выраженностью клинических симптомов отсутствует. Алкогольную инфильтрацию печени клинически нельзя отличить от легкого алкогольного стеатогепатита.

Для подтверждения диагноза алкогольного поражения печени проводят лабораторные исследования. Более чем у 80% больных с заболеваниями печени алкогольной природы (в первую очередь у женщин) обнаруживаются изменения уровня гамма-ГТ, щелочной фосфатазы, среднего объема эритроцитов. Повышение активности гамма-ГТ, вероятно, наиболее частое изменение в биохимическом анализе у больного, злоупотребляющего алкоголем. Выработка этого фермента индуцируется алкоголем независимо от наличия или отсутствия заболевания печени. У 80–90% пациентов, которые систематически употребляют значительное количество алкоголя, повышена активность гамма-ГТ в сыворотке. Правда, повышение активности гамма-ГТ в сыворотке не специфично для алкогольного эксцесса! Повышение активности этого фермента можно наблюдать и у больных, принимающих лекарственные препараты, индуцирующие активность ферментов печени, а также у пациентов с печеночноклеточными или холестатическими поражениями печени другой природы. Доказательство алкогольного происхождения повышенной активности гамма-ГТ можно получить при повторном определении уровня этого фермента в 1-ю неделю пребывания больного в стационаре. Если активность фермента при повторном определении заметно падает, это подтверждает алкогольный генез гиперферментемии.

Кроме того, у больных на далеко зашедших декомпенсированных стадиях цирроза печени активность этого фермента может быть низкой даже в тех случаях, когда они продолжают употреблять алкоголь.

Изолированную жировую инфильтрацию печени и отсутствие более тяжелых форм хронических алкогольных поражений печени необходимо подтвердить данными гистологического исследования. Биопсию печени проводят под ультразвуковым контролем. При гистологическом исследовании биоптата определяется характер поражения и степень жировой инфильтрации (незначительная, умеренная, выраженная).

При отказе от алкоголя течение жировой инфильтрации печени благоприятное. Отложение жира обратимо и исчезает через несколько недель без дополнительной лекарственной терапии. Лечение заключается лишь в строгом воздержании от алкоголя.

б) Алкогольный гепатит

Спектр клинических проявлений алкогольного гепатита может быть очень широким — от легких безжелтушных форм гепатита с гепатомегалией до гепатита с фульминантным течением и печеночной недостаточностью, заканчивающейся печеночной комой и смертью.

Клиническая картина может быть очень разнообразной и включает в себя анорексию, тошноту, рвоту, похудание. Возможны и симптомы тяжелого течения заболевания — энцефалопатия, почечная недостаточность и кишечное кровотечение.

При объективном физикальном обследовании больных обнаруживаются гепатомегалия (в 80—100% случаев), желтуха (по меньшей мере, у 50% пациентов), спленомегалия (примерно у 15% пациентов) и асцит (в 30—60% случаев). С различной частотой могут быть представлены все признаки хронического диффузного поражения печени («сосудистые звездочки», пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена и др.). Часто встречается лихорадка. Ее возможное сочетание с болями в правом подреберье, желтухой, а иногда и со значительным повышением уровня лейкоцитов в крови приводит к ошибочному диагнозу холангита или абсцесса печени.

Как уже говорилось выше (см. главу «Острый гепатит А»), вирусный гепатит А также часто протекает с желтухой и лихорадкой, поэтому клинические проявления алкогольного гепатита иногда неправильно интерпретируются как симптомы острого вирусного гепатита. Большое дифференциально-диагностическое значение в таких ситуациях имеют анамнез пациентов, обнаружение «сосудистых звездочек» и других кожных «печеночных знаков» (при обычной алкогольной жировой инфильтрации или вирусном гепатите они встречаются лишь в исключительных случаях), а также значительное увеличение печени, иногда достигающей малого таза.

Данные лабораторных исследований неспецифичны. У 70—80% больных отмечается повышение активности ГПТ в сыворотке. Однако уровень ГПТ редко превышает 300 Е/л. Напротив, показатели активности ГОТ повышаются в минимальной степени или остаются нормальными. Соотношение ГПТ : ГОТ, как правило, больше 1, а часто и больше 2. Необходимо, однако, иметь в виду, что, вопреки распространенному мнению, соотношение показателей активности этих ферментов не указывает прямо на алкогольный гепатит.

Кроме того, наблюдается значительное увеличение содержания IgA в сыворотке. Обращает на себя внимание лейкоцитоз. В тяжелых случаях наблюдаются лейкомоидные реакции с повышением числа лейкоцитов до 80 000–10 0000 в 1 мм³. У 2/3 больных повышен уровень билирубина, а также активность щелочной фосфатазы.

Диагноз алкогольного гепатита можно предположить на основании клинических данных. Он должен быть подтвержден результатами гистологического исследования.

Течение и прогноз алкогольного гепатита зависят от тяжести нарушений функции печени и выраженности гистологических изменений. Клиническими показателями плохого прогноза служат энцефалопатия, асцит и почечная недостаточность.

В табл. 103 и 104 приводятся критерии ближайшего и отдаленного прогноза при остром алкогольном гепатите. Если показатели пробы Квика снижаются в такой степени, что делают невозможной биопсию печени, то вероятность летального исхода возрастает до 40%.

Клиническое течение алкогольного гепатита представлено на рис. 73.

Какие параметры определяют отдаленный прогноз (через 4–10 лет)?

Известно, что отдаленный прогноз при алкогольном гепатите в решающей мере зависит от компенсаторных возможностей печени, а также от того, продолжает ли больной употреблять алкоголь.

Меньше известен тот факт, что и сопутствующие заболевания (например, вирусный гепатит) могут существенно влиять на отдаленный прогноз. Недавно опубликованные результаты исследования, проведенного в Госпитале по делам ветеранов, показали, отсутствие достоверной корреляции

Таблица 103

Ближайший прогноз при остром алкогольном гепатите. Прогноз зависит от тяжести острой фазы заболевания, а также от наличия или отсутствия цирроза печени

Плохой прогноз	
Биохимические показатели	Уровень билирубина > 20 мг/дл (!) Сниженные показатели пробы Квика
Клинические признаки	ПСЭ ¹ Асцит (!) Почечная недостаточность

¹ ПСЭ — портосистемная энцефалопатия

Таблица 104

Отдаленный прогноз при остром алкогольном гепатите

- Выраженные гистологические изменения при первой биопсии
- Наличие или отсутствие цирроза
- Употребление алкоголя продолжается или прекращено
- Наличие вирусной суперинфекции (ВГВ, ВГС)

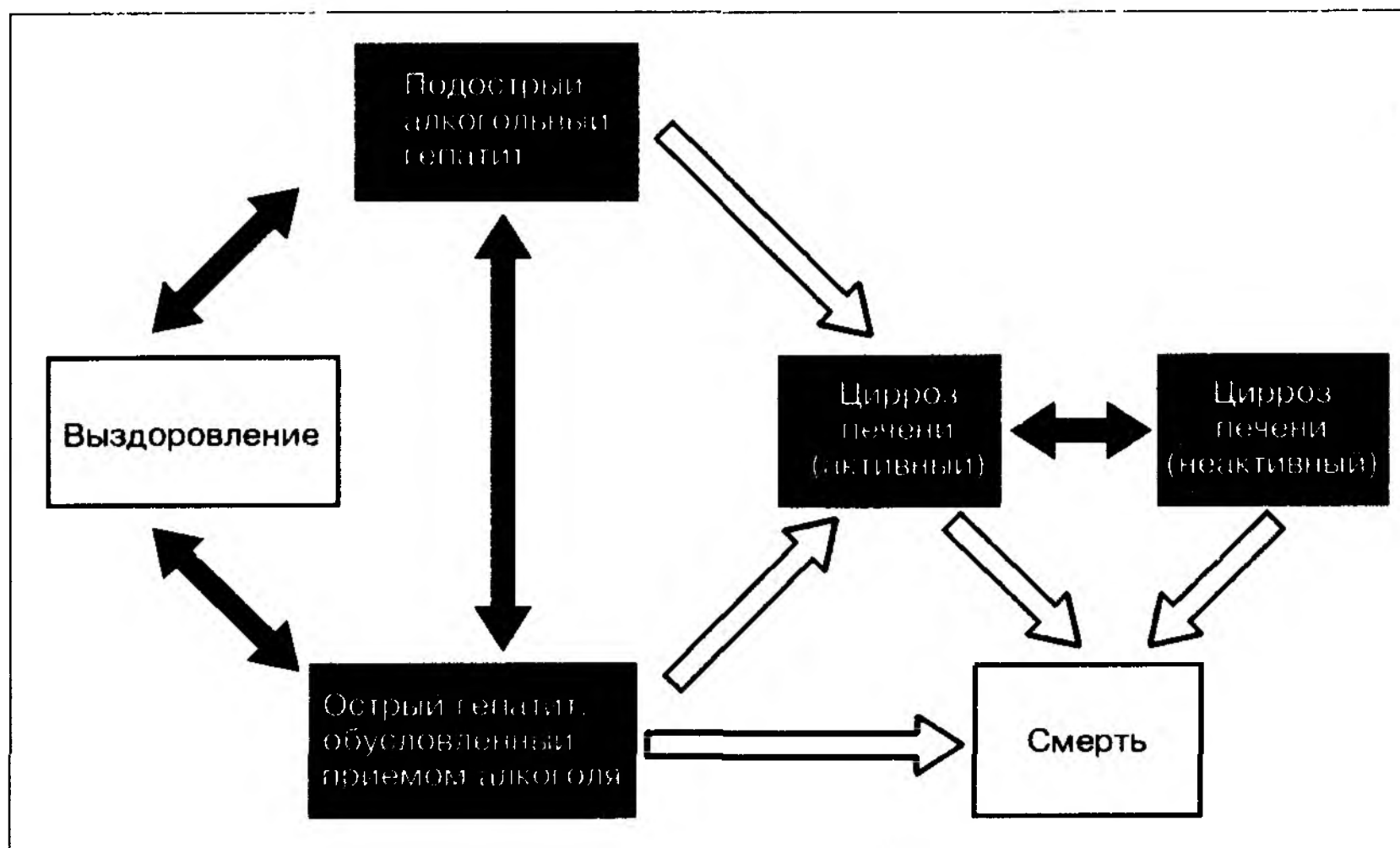


Рис 73. Течение алкогольного гепатита

между обнаружением маркеров ВГС, степенью тяжести заболевания печени и его прогнозом. В то же время 27,1% больных, госпитализированных по поводу алкогольной гепатопатии, оказались анти-ВГС-положительными (при применении теста ELISA 1-го поколения). Недостаточно высокая специфичность этих результатов стала очевидной при проведении подтверждающего теста (RIBA): лишь 21% анти-ВГС-(ELISA)-положительных результатов были подтверждены данными теста RIBA.

В отличие от симультанной инфекции ВГС, которая не влияет на прогноз стеатогепатита, подтвержденная инфекция ВГС ведет к существенному ухудшению функции печени (что заметно по повышению уровня билирубина и снижению показателей пробы Квика), нарастанию выраженности гистологических изменений и ухудшению прогноза. Так, 4-летняя выживаемость больных с отрицательными вирусными маркерами составила 49%. Выживаемость анти-НВс-положительных или анти-НВс-положительных пациентов уменьшалась до 33% (различия недостоверны). Если больной был анти-ВГС-положительным, то выживаемость снижалась до 24%, достоверно отличаясь от таковой у пациентов с алкогольным стеатогепатитом и отрицательными вирусными маркерами.

Обобщая эти данные, можно заключить, что у больных алкогольным гепатитом в настоящее время целесообразно в дополнение к обычным лабораторным исследованиям определять маркеры ВГВ и ВГС (в последнем случае желательно с помощью теста RIBA 2-го поколения).

При лечении алкогольного гепатита необходимо учитывать тяжесть. Легкие и среднетяжелые формы заболевания часто подвергаются обратному развитию уже при одном только воздержании больных от употребления алкоголя. Однако тяжелые формы сопровождаются высокой летальностью, особенно при одновременных признаках цирроза печени и/или вирусной инфекции.

При компенсированном и декомпенсированном алкогольном гепатите показано абсолютное воздержание от алкоголя.

При соблюдении правил этой «базисной терапии» встает вопрос о применении других методов лечения. К ним относится назначение глюкокортикоидов, андрогенных стероидов, пропилтиоурацила, колхицина, инсулина и глюкагона, а также усиленного питания.

Инсулин и глюкагон

Оба гормона повышают регенераторную активность печеночных клеток. В начале 80-х годов в исследовании, проведенном у 50 больных, отмечено улучшение ближайшего прогноза при их применении. В 1987 г. в венгерском многоцентровом исследовании у больных, получавших эти гормональные препараты, летальность снизилась с 42 до 15%. В начале 90-х годов вновь стали изучать вопрос, влияет ли терапия инсулином (30 ЕД/сут) и глюкагоном (3 мг) в течение 3 нед на показатели летальности (в течение 1 мес) у больных гистологически подтвержденным тяжелым алкогольным гепатитом.

Полученные данные (умерло 27% пациентов основной и 14% больных контрольной группы) статистически достоверно не различались между собой. Эти результаты позволили сделать вывод, что инсулин и глюкагон у больных гистологически подтвержденным тяжелым алкогольным гепатитом, у которых одновременно отмечаются такие признаки (один или несколько), как энцефалопатия, падение показателей пробы Квика ниже 50% и повышение уровня билирубина выше 6 мг/дл, не повышают выживаемость.

Глюкокортикоиды

Множество исследований было посвящено эффективности кортикостероидных препаратов при алкогольном гепатите. В 3 из 11 работ сообщалось о целесообразности проведения глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым алкогольным гепатитом.

Результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом и спонтанной печеночной энцефалопатией обобщены в табл. 105.

В качестве примера следует указать на исследование, проведенное в 1989 г у 66 пациентов. Эти больные получали либо 32 мг преднизолона, либо плацебо. В течение первых 28 дней после рандомизации умерло 35% пациентов, принимавших плацебо, и 6% больных, получавших кортикостероидную терапию. У меньшего числа пациентов, одновременно имевших признаки энцефалопатии, отмечались еще более благоприятные результаты лечения кортизоном: в основной группе смертность составила 47%, в группе пациентов, получавших плацебо, — 7%.

Столь же хорошими оказались результаты французского исследования, проведенного у 61 больного с гистологически подтвержденным алкогольным гепатитом и печеночной энцефалопатией. Применение преднизолона в дозе 40 мг в течение 28 дней приводило к достоверному снижению летальности, составившей у больных, получавших плацебо, 55%, а у пациентов, получавших глюкокортикоидную терапию, — 12%.

Прогноз удается улучшить в первую очередь у больных с признаками энцефалопатии. При наблюдении в течение 180 дней отмечено сохранение

Эффективность кортикостероидной терапии у больных с тяжелым алкогольным гепатитом и спонтанной печеночной энцефалопатией по данным рандомизированных и контролируемых клинических исследований

Автор, приведенный первым	Год публикации	Контрольная группа		Группа, получавшая кортикостероиды	
		Общее число	Число летальных исходов	Общее число	Число летальных исходов
		п	п (%)	п	п (%)
Helman	1971	6	6 (100)	9	1 (11)*
Porter	1971	8	7 (88)	7	6 (86)
Campra	1973	10	8 (80)	8	4 (50)
Blitzer	1977	2	1 (50)	3	2 (66)
Shumaker	1978	6	4 (67)	6	2 (33)
Lesesne	1978	7	7 (100)	7	2 (29)*
Maddrey	1978	10	6 (60)	5	1 (20)
Depew	1980	13	7 (54)	15	8 (53)
Theodossi	1982	14	10 (71)	20	19 (95)
Mendenhall	1984	30	10 (33)	31	11 (36)
Canithers	1989	19	9 (47)	14	1 (7)
Total			75 (61)	125	57 (46)*

* Исследования, в которых достигнутые положительные результаты были достоверными

первоначального положительного эффекта кортикостероидной терапии. В такой ситуации целесообразно рекомендовать глюкокортикоидную терапию сравнительно небольшой группе больных с подтвержденным алкогольным гепатитом, а именно пациентам с тяжелым течением заболевания и сопутствующей печеночной энцефалопатией без желудочно-кишечных кровотечений.

Усиленное питание

Значительная часть больных алкогольным гепатитом и все пациенты с тяжелым течением заболевания имеют недостаточное питание. Это не должно особенно удивлять, если учесть особенности пищевого рациона таких больных. Выраженность недостаточного питания коррелирует с летальностью и тяжестью заболевания печени.

Нормальный азотистый баланс достигается при содержании в суточном рационе более 50 г белка. Большинство пациентов с алкогольным гепатитом потребляют существенно меньшее количество белка. Больным с подтвержденным диагнозом алкогольного гепатита усиленное питание впервые назначили в 1980 г. 35 пациентов получали ежедневно пищевой рацион,

содержавший 100 г белка и 3000 ккал. Кроме того, 17 больных получали аминокислоты в возрастающей концентрации. В контрольной группе умерло 22% больных; у леченых больных, летальных исходов не было.

В проспективном исследовании в 1992 г. 16 пациентов получали энтеральную поддерживающую терапию белками. Пищевой рацион содержал в 2 раза больше белка и калорий по сравнению с больными контрольной группы.

При таком лечении выраженность печеночной энцефалопатии уменьшалась быстрее, чем в контрольной группе. Уровень билирубина быстро снижался. Через 14 дней летальность в контрольной группе больных, получавших плацебо, составляла 13%; в основной группе летальных исходов не было. Через 1 нед после окончания 4-недельного курса лечения летальность составляла, соответственно, 27 и 13%. Через 9 нед показатели летальности оказались идентичными в обеих группах. Побочных эффектов не наблюдалось. Представляется оправданным одновременное применение лактулезы с целью предупреждения или лечения энцефалопатии.

В большинстве исследований питания больных циррозом печени подчеркивалась целесообразность назначения повышенной энергетической ценности, диеты, богатой белками. Предполагалось, что таким образом повышаются защитные возможности организма и уменьшается опасность сепсиса.

В большей части работ отмечались улучшение функций печени и уменьшение явлений энцефалопатии у больных с циррозами печени на фоне усиленного питания. В качестве объяснений этого улучшения обсуждались стимуляция ферментов, уменьшение катаболизма и в результате снижение поступления потенциально токсичных веществ с периферии, связанные с улучшением иммунных процессов.

Наши исследования показали, что как кортикостероидные препараты, так и постепенное увеличение потребления белка с пищей может приводить к повышению активности ключевых ферментов синтеза мочевины. Таким образом, даже при далеко зашедшем поражении печени с помощью указанных мероприятий удастся если не нормализовать, то во всяком случае существенно улучшить специфическую обезвреживающую функцию печени.

Дополнительная терапия с использованием анаболических стероидов, пропилтиоурацила и колхицина еще не нашла широкого применения в клинической практике.

в) Алкогольный цирроз

Клиника алкогольного цирроза печени многообразна. Компенсированный цирроз может оставаться бессимптомным или вызывать незначительно выраженные тошноту, утомляемость, общую слабость. Напротив, у пациентов с декомпенсированным циррозом наблюдаются заметные симптомы, часто обусловленные теми или иными осложнениями (желтуха, отеки, асцит, кровотечения, расстройства сознания).

При физикальном исследовании почти у всех больных отмечается гепатомегалия. Напротив, пальпировать селезенку удается только у 25% пациентов. Характерные печеночные «кожные знаки» обнаруживаются при

алкогольном циррозе печени с различной частотой, но они неспецифичны для данного заболевания.

Лабораторные показатели у больных алкогольным циррозом печени не отличаются от таковых у пациентов с алкогольным гепатитом. Правда, при скрыто протекающем циррозе печени повышенный уровень билирубина или измененные показатели активности трансаминаз могут отсутствовать. Наблюдаются также гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия и, что очень характерно, повышение содержания IgA. Часто встречается макроцитоз.

Подтверждение диагноза возможно только с помощью гистологического исследования биоптатов печени. Как правило, признаки мелкоузлового цирроза с отложением жира различной выраженности и явлениями алкогольного гепатита обнаруживаются тогда, когда больной продолжает употреблять алкоголь.

Специфической терапии бессимптомного цирроза печени не существует. Лечение цирроза печени представляет собой главным образом лечение его осложнений (см. более подробно главу «Осложнения цирроза печени»).

Прогноз зависит не только от выявления цирроза, но и от наличия или отсутствия его осложнений, а также от отношения больного к алкоголю. 5-летняя выживаемость больных при отсутствии асцита, желтухи или рвоты с кровью составляет при отказе от алкоголя 89%, при продолжении пьянства — 68%.

12.11.3. ДИАГНОСТИКА

Диагностика алкогольного или лекарственного поражения печени основывается в значительной мере уже на данных анамнеза. В неясных случаях мы рекомендуем, по возможности, обращаться за анамнестическими данными к другим лицам (домашнему врачу, членам семьи больного). Это важно, поскольку многие больные «забывают» о продолжительном приеме ряда лекарственных препаратов (особенно слабительных и седативных средств) и часто не сообщают о нем врачу.

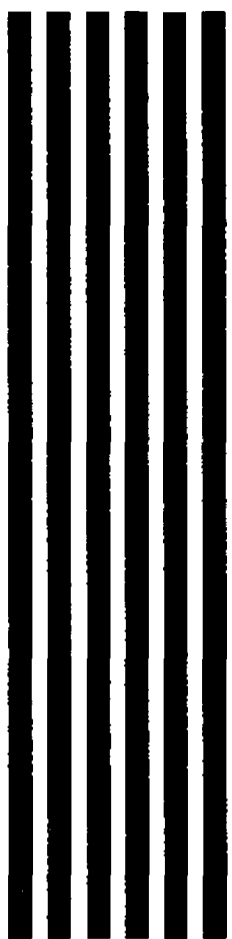
12.11.4. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Условием для персистирующего течения заболевания, вызванного лекарственными препаратами, служит обычно их продолжающийся прием. Напротив, прекращение приема лекарств, как правило, приводит к выздоровлению. Необходимости в дополнительном применении каких-то лекарственных средств часто не бывает. Целесообразность назначения дополнительных лекарственных препаратов в первую очередь больным хроническим алкоголизмом вызывает большие сомнения, поскольку эти пациенты часто считают данные препараты «пилюлями для отвыкания» и не принимают их. У небольшого числа больных заболевание прогрессирует, несмотря на прекращение приема лекарственных средств и алкоголя. Возможно, это бывает связано с индукцией иммунных процессов. В лечении таких больных продолжает обсуждаться применение глюкокортикоидов. Мы в такой ситуации с большой осторожностью относимся к назначению любого лекарственного препарата.

12.11.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

О возможности лекарственного (или алкогольного) хронического гепатита следует думать тогда, когда активно исключаются все другие возможные причины или имеются соответствующие анамнестические данные.

Результаты английского исследования у больных хроническим агрессивным гепатитом (без специального отбора пациентов) показали, что алкоголь и лекарственные препараты служат в общей сложности причиной заболевания в 29% всех случаев. Клинические симптомы неспецифичны. Данные обследования оказываются многообразными и возможны при хронических гепатитах любого другого генеза. У части больных обнаруживается «некротический тип» лекарственных поражений печени выраженным повышением трансаминаз и незначительно увеличенными (или даже нормальными) показателями активности ферментов холестаза. У другой части пациентов на передний план выступает «холестатический тип» поражений печени, напоминающий таковой при ПБЦ. При этом типе поражения наблюдаются изменения активности ферментов, свойственные больным с внутрипеченочным холестазом: выраженное повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-ГТ при нормальном или незначительно повышенном уровне билирубина и незначительно или умеренно увеличенной активности трансаминаз в сыворотке. Диагноз ставится методом исключения. Лечение заключается в устранении токсичного агента. Применение специальных методов лечения (например, назначение кортикостероидных препаратов) может обсуждаться у небольшой группы больных тяжелым алкогольным стеатогепатитом и энцефалопатией.



III

Цирроз печени

13. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

13.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цирротическая перестройка органа является наиболее тяжелым следствием хронического воспалительного вирусного заболевания печени. Патолого-анатомически заболевание характеризуется прогрессирующим разрушением архитектоники печени с образованием узлов-регенератов и развитием соединительнотканых септ, а также образованием сосудистых анастомозов в рамках внутripеченочных и внепеченочных портокавальных шунтов. При лабораторном исследовании обнаруживаются признаки нарушения синтетической и обезвреживающей функции печени, гибели гепатоцитов, а также увеличения мезенхимальной активности. Гибель метаболически активных гепатоцитов происходит скачкообразно, поэтому можно выделить фазы с выраженной воспалительной активностью («активный цирроз печени») и фазы без признаков воспаления («неактивный цирроз»).

13.2. ЭТИОЛОГИЯ

Более половины всех случаев цирроза печени в Европе связаны с хроническим в большинстве случаев многолетним злоупотреблением алкоголем. «Критическое количество», составляющее у мужчин примерно 60 г, а у женщин 25 г в день, многие больные значительно превышают (25 г алкоголя содержатся приблизительно в 250 мл вина). Статистика смертных случаев в Федеративной Республике Германия свидетельствует об увеличении частоты цирроза печени в 1985 г. по сравнению с 1978 г. на 225% (!).

Однако примерно у 25% всех больных циррозом печени в Федеративной Республике Германия в анамнезе есть указания на гепатит. У части этих пациентов в сыворотке обнаруживаются маркеры перенесенной или персистирующей инфекции ВГВ. Новые исследования подтверждают, что восприимчивость подобных пациентов к алкоголю в плане последующего развития алкогольного цирроза печени значительно выше, чем восприимчивость больных, употребляющих идентичное количество алкоголя, но не имеющих маркеров ВГВ.

Последние серологические исследования показывают, что примерно треть всех циррозов печени, прежде обозначаемые как «криптогенные», связана с ВГВ. Значительный процент больных алкогольным циррозом печени инфицирован ВГС. Это относится в первую очередь к тем больным, злоупотребляющим алкоголем, у которых при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки хронического агрессивного гепатита.

Наряду с ВГВ, ВГD и ВГС, а также алкоголем важную роль в этиологии циррозов печени играют метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь

Вильсона, дефицит альфа₁-антитрипсина, болезни накопления), заболевания сосудов (синдром Бадда–Киари), иммунологические факторы (аутоиммунный хронический гепатит) и лекарственные препараты. Несмотря на значительные диагностические возможности (подробно они обсуждались в отдельных главах), примерно в 25% всех случаев цирроза печени этиологические факторы остаются невыясненными («криптогенный» цирроз). Каждый врач знает, что у части больных первично не классифицируемым циррозом печени, в итоге все же выявляется алкогольный генез заболевания. У другой части пациентов при повторных лабораторных исследованиях обнаруживаются признаки вирусного поражения печени. Несомненно, однако, что остаются больные циррозом печени («крепкий орешек»), у которых, несмотря на все старания, с помощью анамнестических, лабораторных и гистологических данных не удастся установить какую-либо специфическую причину заболевания.

13.3. КЛИНИКА

Клинические проявления цирроза печени могут быть чрезвычайно многообразными. С одной стороны, заболевание может манифестировать как острый гепатит или протекать как хроническое активное воспалительное поражение печени. С другой стороны, цирроз печени в течение нескольких лет и даже десятилетий может оставаться абсолютно бессимптомным и впервые проявляться осложнениями (например, кровотечением из варикозных вен пищевода или развитием первичной гепатоцеллюлярной карциномы).

Симптоматика. Примерно половина больных циррозом печени предъявляют неспецифические жалобы, в частности, на общую слабость, диспепсические расстройства, боли в суставах. Некоторые пациенты впервые обращаются к врачу в связи с желтушной окраской склер, часто заметной для окружающих. Говоря о жалобах на снижение работоспособности, следует привести результаты скандинавского исследования, согласно которым менее 20% женщин и менее 40% мужчин с циррозом печени сохраняют ту работоспособность, какая у них была до заболевания.

Данные обследования. Диагностика цирроза печени несложна, если у больного есть желтуха, асцит или кровотечение из варикозных вен пищевода. Такая «классическая» картина с типичными «печеночными знаками» («лакированный» язык, «долларовая» кожа, звездочки Эппингера, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, белые ногти, гинекомастия, исчезновение волос на животе) и сосудистыми анастомозами выявляется, однако, максимум у 3/4 больных с манифестными формами цирроза печени. Это означает, что у значительного числа пациентов цирроз печени протекает малосимптомно. Правда, при клиническом обследовании почти у 90% больных удается пальпировать печень. У многих пациентов в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии прощупывается селезенка.

13.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

К моменту первого установления диагноза цирроза печени примерно у 40% больных уровень билирубина остается в пределах нормы. Напротив,

активность трансаминаз и уровень гамма-глобулинов в большинстве случаев умеренно повышены. В то же время нормальные показатели активности трансаминаз вполне согласуются с предположением о далеко зашедших стадиях цирроза печени. При клинически малосимптомных формах цирроза печени при лабораторном исследовании, как правило, обнаруживаются повышение уровня ГПТ или гамма-ГТ в сыворотке, а также повышенное выделение уробилиногена с мочой. Выраженность развития соединительной ткани в печени, приводящей к формированию цирроза печени, оценивается по концентрации проколлаген-III-пептида в сыворотке. Проколлаген-III-пептиды представляют собой продукты расщепления молекул — предшественников коллагена, которые аналогично С-пептиду проинсулина возникают во время его биосинтеза и появляются у больных с хроническими заболеваниями печени в сыворотке, моче и асцитической жидкости.

В норме содержание аминотерминального проколлаген-III-пептида, определяемое радиоиммунным методом, составляет 7 ± 5 нг/мл. Его концентрация возрастает (в среднем до 20 нг/мл и выше) у больных хроническим агрессивным гепатитом и циррозом печени.

О снижении синтетической функции печени свидетельствуют снижение уровня альбуминов в сыворотке (ниже 3 г/дл), активности холинэстеразы, а также содержания факторов свертывания крови.

При декомпенсации цирроза печени с возникновением асцита часто обнаруживается гипокалиемический алкалоз; нередко одновременно бывает гипонатриемия (разведения). Примерно у трети всех больных циррозом печени наблюдается метаболический алкалоз. Раньше его считали следствием гиперальдостеронизма, диуретической терапии или рецидивирующей рвоты. В настоящее время это нарушение обмена веществ связывают со снижением элиминации бикарбонатов цирротической печенью, обусловленным уменьшением специфической способности печени синтезировать мочевину.

Гипонатриемию разведения можно рассматривать в патофизиологическом аспекте во взаимосвязи с увеличением освобождения антидиуретического гормона (АДГ), которое обуславливается снижением периферического сосудистого сопротивления.

Примерно у трети больных HBsAg-отрицательным, «криптогенным» циррозом печени обнаруживаются положительные антинуклеарные и антимитохондриальные антитела, а также антитела против гладкой мускулатуры.

К лабораторным изменениям, типичным для больных на далеко зашедших стадиях цирроза печени, относятся тромбоцитопения, а нередко и более или менее выраженная постгеморрагическая анемия.

Программа серологического обследования с целью исключения вирусной природы заболевания предполагает определение маркеров ВГВ, анти-HBc и анти-ВГС, а также при обнаружении положительного HBsAg и соответствующей эпидемиологической ситуации — дополнительное определение анти-ВГD-IgM.

Если заболевание сопровождается явлениями холестаза, то одновременно наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-ГТ в сыворотке.

Определение концентрации аммиака и кислотно-щелочного состояния завершает программу лабораторных исследований.

13.5. ЛАПАРОСКОПИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ СТАДИЙ

Если при обследовании больного возникает подозрение на постгепатитный цирроз печени, то показано лапароскопическое исследование брюшной полости с целенаправленной биопсией. В эпоху «биопсии печени под ультразвуковым контролем» лапароскопический метод на первый взгляд представляется консервативным. Однако он имеет то преимущество, что биоптат ткани печени берется целенаправленно, под визуальным контролем. Кроме того, врач получает дополнительные данные осмотра поверхности печени. Никакие другие косвенные методы исследования предоставить такую возможность не могут.

Касаясь вопроса о том, что следует предпочесть — лапароскопию и целенаправленную биопсию печени или «биопсию печени под ультразвуковым контролем», необходимо привести данные недавно опубликованного исследования у больных с хроническими заболеваниями печени. При гистологическом исследовании 3 биоптатов, взятых с помощью слепой биопсии у одного и того же больного, цирроз печени удалось подтвердить лишь у 50% больных, гепатоцеллюлярную карциному — у 54,5%, метастатическое поражение печени — у 50% и гранулему печени — у 18,8% пациентов. В общем, только у 36% больных из 75, которым проводилась пункция печени, гистологическое исследование всех 3 биоптатов дало идентичный результат. Если принять во внимание не только «ошибку попадания», но и возможную неоднозначную гистологическую оценку отдельного биоптата разными исследователями, то вряд ли останутся сомнения в том, что дополнительная макроскопическая оценка при лапароскопии может дать ценную уточняющую информацию.

Клинические, патологоанатомические, биохимические и молекулярно-биологические данные дополняются психометрическими тестами, результаты которых помогают в уточнении стадии цирроза печени. К ним относятся проба письма или тест звездочек со спичками, более объективный тест по связыванию чисел или электроэнцефалография. Эти методы позволяют оценить тяжесть энцефалопатии, возможно, имеющейся у больных циррозом печени.

Если еще несколько лет назад для измерения кровотока и давления в портальной системе применялась катетеризация пупочной вены, то сейчас все чаще используется неинвазивный доплер — сонографический метод количественной оценки кровотока в системе воротной вены.

До сих пор в клинической практике используется простая классификация цирроза печени по Чайльд–Турко (*Child–Turcote*) (табл. 106). Для выделения стадий и тем самым для оценки прогноза у больных компенсированным циррозом печени дополнительно учитывают уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы, протромбиновое время, содержание гамма-глобулинов.

Классификация цирроза печени (по Чайльд–Турко)

Степень цирроза	Группа		
	A (легкая)	B (умеренно выраженная)	C (выраженная)
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2,0	2,0–2,0	> 3,0
Уровень альбуминов (г/100 мл)	> 3,5	3,0–3,5	<3,0
Асцит	Отсутствует	Хорошо поддается лечению	Плохо поддается лечению
Неврологические нарушения	Отсутствуют	Умеренно выраженные	Резко выраженные (прекома/кома)
Состояние питания	Отличное	Хорошее	Резко снижено

13.6. ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Лечение больного компенсированным циррозом печени неспецифическое и ограничивается рекомендациями исключить токсическое воздействие на печень. Лишь у небольшого числа больных возможна этиотропная терапия (например, постоянные кровопускания при гемохроматозе).

В обобщенном виде это означает, что у больного *неосложненным* циррозом печени необходимо, по возможности, избегать применения лекарственных препаратов, поскольку они сами способны привести к поражению печени. Вместе с тем при циррозе печени может значительно нарушаться метаболизм лекарственных веществ, что в ряде случаев обуславливает неконтролируемые побочные эффекты.

В практическом плане нужна тщательная «ревизия» медикаментозных препаратов, принимаемых больными компенсированным циррозом печени с сохранением лишь абсолютно необходимых лекарственных средств.

Следует рекомендовать абсолютное воздержание от алкоголя. Специальной «диеты при заболеваниях печени» не существует. Больной компенсированным циррозом печени может есть и пить все, что ему нравится.

Все еще предпринимаются попытки воздействовать на организм с помощью «антифибротически действующих» лекарственных препаратов. Эти попытки пока не увенчались успехом.

Если врач при обследовании больного обнаруживает гипокалиемию, то сначала целесообразно рекомендовать включить в пищевой рацион больше фруктов (бананов, сухофруктов), богатых калием. В то же время нужно стремиться и к восполнению дефицита микроэлементов с помощью растворимых таблеток калия, поскольку гипокалиемия может способствовать развитию гипераммониемии.

Если в сыворотке выявляется гипонатриемия, то у большинства больных, как правило, имеется асцит. Заместительная терапия натрием таким пациентам противопоказана, поскольку речь идет о гипонатриемии разве-

дения. Больные должны ограничить прием жидкости (более подробно см. в главе «Асцит»).

При пограничных функциональных показателях печени опасны инфекционные заболевания, способные, в частности, вызвать явления печеночной энцефалопатии. В подобных случаях необходима быстрая и целенаправленная антибиотикотерапия в высоких дозах,

Все же многие больные с малоактивными или совсем не активными (бессимптомными) формами цирроза печени в течение месяцев и даже лет вообще не нуждаются в каком-либо медикаментозном лечении! Этим больным нужно лишь регулярное наблюдение, прежде всего в отношении возникновения первичной гепатоцеллюлярной карциномы (более подробно см. в главе «Гепатоцеллюлярная карцинома»).

При хорошем субъективном самочувствии и объективном клиническом состоянии, а также умеренных изменениях лабораторных показателей без признаков декомпенсации следует рекомендовать скорее активный образ жизни, нежели ограничение физической активности. Ни в коем случае нельзя устанавливать такому больному инвалидность.

Обобщая приведенные выше данные, мы рекомендуем при лечении больных латентно протекающим циррозом печени (при отсутствии жалоб и объективных симптомов) быть крайне сдержанными в отношении медикаментозной терапии. На практике такое течение заболевания встречается нередко — у каждого 4-го или 5-го больного циррозом печени.

Совсем по-другому складывается ситуация при клинически манифестных формах цирроза печени, т.е. у больных с соответствующими жалобами (как правило, утомляемость, боли в верхней половине живота, а при активном циррозе часто и лихорадка). По данным скандинавских авторов, это примерно 7% больных циррозом печени. У таких больных уже следует ставить вопрос о применении различных методов лечения, иногда даже о госпитализации. Решение этого вопроса тесно связано с природой заболевания, а также с возможностями терапии.

Если у больных с манифестными формами цирроза печени выявляются признаки портальной гипертензии, асцита, кровотечений из варикозных вен пищевода или церебральных нарушений, говорят о декомпенсированном циррозе печени. Такие пациенты нуждаются в срочном лечении. Фактически лечение цирроза печени и в настоящее время остается главным образом лечением его осложнений, а не цирроза как такового. У больных декомпенсированным циррозом печени требуется применение различных методов лечения от диеты до хирургических вмешательств (подробнее см. в главе «Осложнения цирроза печени»).

Как можно приблизительно оценить течение и прогноз цирроза печени?

Ответ на этот вопрос основывается в существенной мере на наших знаниях о естественном течении заболевания. Наблюдение за 293 больными компенсированным циррозом печени (42% больных с алкогольным циррозом печени, 8% — с постгепатитным и 50% больных с «криптогенным» циррозом) показало, что 42% пациентов оставались в компенсированном состоянии и через 10 лет; таким образом, выживаемость составила 47%.

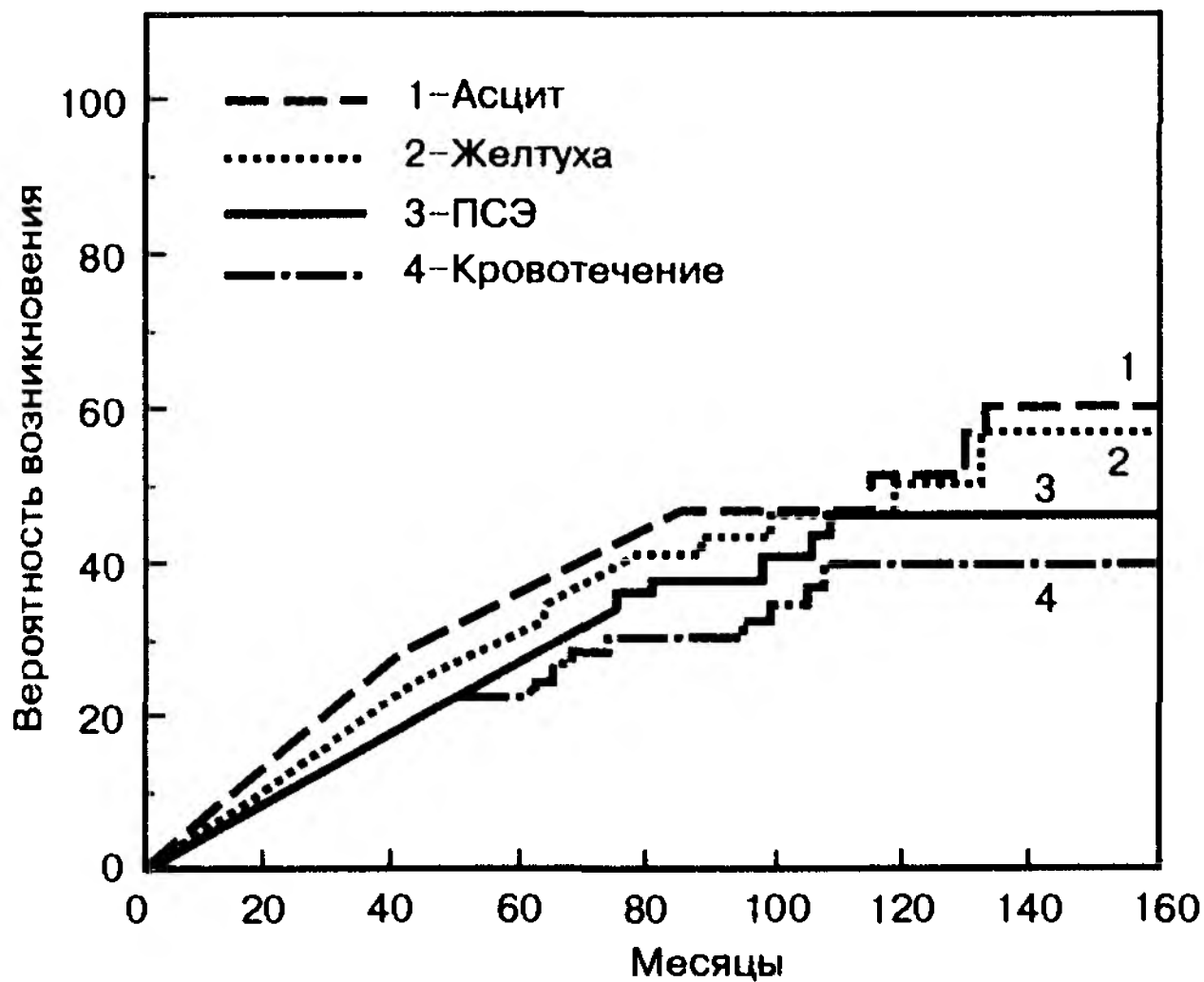


Рис 74 Вероятность возникновения асцита, желтухи, портосистемной энцефалопатии (ПСЭ) и кровотечения (по Gines и соавт., 1987)

Примечательно, что многовариантный анализ не выявил существенного влияния этиологии цирроза на выживаемость (за исключением больных с тяжелым алкоголизмом).

Подтверждено, что женщины с циррозом печени живут достоверно дольше, чем мужчины.

Из рис. 74 видно, что наиболее частым осложнением цирроза печени является асцит. Далее следуют желтуха, печеночная энцефалопатия и желудочно-кишечное кровотечение. После возникновения осложнений первоначально хороший прогноз заболевания быстро ухудшается. 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет лишь 16%!

В табл. 107 приведены основные причины смерти больных первично компенсированным циррозом печени. Особую опасность представляют печеночная недостаточность, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и первичная гепатоцеллюлярная карцинома.

Таблица 107

Причины смерти больных циррозом печени (по Gines и соавт.: *Hepatology*, 1987)

Причины смерти	Число больных	В процентах
Печеночная недостаточность	30	27,2
Желудочно-кишечное кровотечение	21	19,2
Гепатоцеллюлярная карцинома	16	14,5
Инфекции	8	7,3
Цереброваскулярное заболевание	6	5,5
Другие заболевания	10	9,1
Неизвестны	19	17,3

14. ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Больные декомпенсированным циррозом печени нуждаются в диетическом, медикаментозном, эндоскопическом, а в ряде случаев и хирургическом лечении. Применение этих методов определяется метаболическими и гемодинамическими изменениями различной выраженности. Ниже обсуждаются принципы лечения основных осложнений цирроза печени: кровотечений из варикозных вен пищевода, печеночной комы, асцита, спонтанного бактериального перитонита, гепатоцеллюлярной карциномы.

14.1. КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

Лечение кровотечения из варикозных вен пищевода призвано остановить острое кровотечение и предупредить рецидив (вторичная профилактика).

Поскольку кровотечение из варикозных вен пищевода по-прежнему представляет собой опасное для жизни осложнение, можно думать о его первичной профилактике. Она включает в себя меры (медикаментозные или эндоскопические), направленные на предупреждение первого кровотечения у больного с выявленными варикозными узлами в пищеводе.

14.1.1. ЛЕЧЕНИЕ

Рвота с кровью у больного циррозом печени не обязательно связана с кровотечением из варикозных вен пищевода. В 15% случаев кровотечения могут быть обусловлены другими причинами.

Источник кровотечения должен быть установлен с помощью экстренной эзофагогастроскопии. Если причиной кровотечения оказываются кровоточащие варикозные узлы, то диагностическая эндоскопия может перейти в эндоскопическую склеротерапию.

Какой должна быть практическая тактика?

Лечение шока. Лечение шока, обусловленного кровотечением из варикозных вен пищевода, предусматривает переливание крови, желательно свежей (хранившейся не более 48 ч). Более старая консервированная кровь содержит много свободного аммиака и свободного калия. При консервации с помощью цитратов необходимо иметь в виду их нейтрализацию кальцием.

Цель лечения заключается в стабилизации кровообращения. Количество переливаемой крови зависит от тяжести кровотечения. Следует помнить о необходимости текущего контроля рН крови и профилактике ацидоза примерно после 5 трансфузий с помощью добавления к инфузионной терапии бикарбонатов (около 40 мэкв).

При массивном кровотечении рекомендуется как минимум 2 гемотрансфузии. Во всех случаях целесообразно попытаться повысить свертываемость крови с помощью витамина К и свежей плазмы.

Необходима профилактика печеночной энцефалопатии, поскольку токсичные продукты распада крови не обезвреживаются цирротической печенью и могут вызвать симптомы печеночной энцефалопатии.

В связи с этим целесообразно введение через зонд лактулезы в дозе 80—150 мл/сут, а также одновременное применение слабительных препаратов, например, 100 мл 20% раствора сульфата магния (также через зонд). Всем больным с массивным кровотечением из варикозных вен пищевода мы вводим 250 мл лактулезы на 750 мл воды в клизме и считаем это эффективным методом лечения печеночной энцефалопатии.

Склерозирующая терапия. В принципе у каждого больного с варикозными венами пищевода может обсуждаться проведение склерозирующей терапии. Кровотечение из указанных вен при применении данного метода хорошо останавливается, и не бывает столь массивного кровотечения, которое делало бы невозможным осмотр при эндоскопии. Паравазальное или интравазальное введение полидоканола (1% этоксисклерола или нитринацила) [Polidocanol (1% Dthoxysklerol, Nitrinacyl)] в руках опытного врача останавливает острое кровотечение более чем в 90% случаев. Примерно у 20% больных наблюдаются осложнения склерозирующей терапии, чаще местные. Редко бывает лихорадка. Примерно у каждого 7-го больного в результате склерозирующей терапии развивается бактериемия, которая способна привести, особенно у больных на далеко зашедших стадиях цирроза (класс С по Чайльду), к тяжелым осложнениям. В связи с этим при всех склерозирующих манипуляциях целесообразно симультанное проведение антибиотикотерапии. Летальность при применении этого метода лечения составляет около 1%.

Однако однократное склерозирование лишь ненадолго останавливает кровотечение. Через непродолжительное время, как правило, возникают рецидивы кровотечения, поэтому процедуры склерозирования приходится проводить повторно.

В некоторых случаях первое кровотечение оказывается настолько массивным, что эндоскопия становится невозможной, или поле зрения резко ограничивается, что не позволяет определить источник кровотечения и остановить его. В таких случаях в качестве меры неотложной помощи целесообразно установить зонд с баллоном.

Первая инъекция этоксисклерола предполагает проведение через 3 и 6 дней последующих (2-й и 3-й) инъекций. Если после 2-й серии инъекций кровотечение рецидивирует, то дальнейшее лечение этим методом считается бесполезным. В большинстве случаев функция печени у таких больных оказывается катастрофически нарушенной! Если кровотечение останавливается, то мы продолжаем склерозирующую терапию до почти полного исчезновения варикозных узлов. Состояние слизистой оболочки контролируется через 3 и 6 мес. При рецидивировании варикозных вен пищевода проводится их повторное склерозирование. В общем, результаты многих контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют, что

эффективность экстренного склерозирования кровоточащих варикозных вен пищевода превосходит эффективность других методов лечения. После первоначальной остановки кровотечения с помощью неотложного склерозирования отчетливо снижается частота повторных кровотечений в период госпитализации пациентов по сравнению с результатами применения вазоактивных веществ (см. ниже) и/или зондового лечения.

Непосредственное введение в варикозный узел тканевого клея [цианоакрилата (Cyanoacrylat)] заметно расширило эндоскопический арсенал. Не в последнюю очередь это связано с тем, что метод позволяет успешно лечить варикозные вены фундального отдела желудка, которые плохо поддаются инъекциям склерозирующих препаратов. При сравнении результатов обычной склерозирующей терапии с применением полидоканола (с баллонной тампонадой) с результатами возможных в настоящее время инъекций тканевого клея оказалось, что последний метод позволяет снизить частоту ранних рецидивов кровотечений с 30,5 до 12,2%. Нередко с помощью единственной инъекции цианоакрилата удается добиться длительного стабильного гемостаза.

В табл. 108 представлено место склеротерапии при выборе метода лечения. В результате введения в клиническую практику методов интервенционной катетеризации [применение растяжимого сосудистого эндопротеза для установки внутripеченочного портосистемного шунта (TIPS)] шунтовая хирургия оказалась несколько оттесненной на задний план.

Медикаментозное лечение кровотечений из варикозных вен пищевода. Фармакотерапия кровотечений из варикозных вен пищевода включает в себя следующие лекарственные препараты.

а) **Триглицил-вазопрессин** (глицилпрессин) [Triglycyl-Vasopressin (Glycylpressin)] представляет собой синтетическое производное вазопрессина, действующее дольше и мягче вазопрессина. После болюсной инъекции 2 мг в дальнейшем с интервалом 6 ч внутривенно вводят 1 мг препарата. Результаты небольшого сравнительного исследования показывают, что

Таблица 108

**Лечебная тактика при кровотечении из варикозных вен пищевода
(по Н. Bismuth и соавт.: Amer. J. Surg., 1990, 160, 105)**

Склеротерапия		
Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания		
Стадия А по Чайльду	Стадия В по Чайльду	Стадия С по Чайльду
↓	↓	↓
Шунтирование?	Шунтирование или склеротерапия или ОТП ¹ (кроме алкогольного цирроза?)	Склеротерапия
		ОТП (кроме алкогольного цирроза?)

¹ ОТП операция трансплантации печени

глицилпрессин превосходит вазопрессин по кровоостанавливающей активности. Правда, этот препарат гораздо дороже вазопрессина.

Вазопрессин, как и глицилпрессин, суживает терминальные артериальные сосуды органов брюшной полости, в результате чего уменьшается порталный кровоток и снижается давление в воротной вене. Кроме того, сокращается мышечная стенка нижней части пищевода. Уменьшение кровотока в данной области может дополнительно способствовать остановке кровотечения из варикозных вен.

б) Вазопрессин (Pog-8-Sandoz) имеет малый период полураспада, в связи с чем его нужно вводить через перфузор со скоростью 0,2–0,4 ЕД/мин.

В плане системного сосудосуживающего действия, целесообразно одновременно применять глицилтринитрат. По сравнению с монотерапией вазопрессином или нитратами такая комбинация лучше снижает давление в системе воротной вены. Если при медикаментозном лечении кровотечений из варикозных вен пищевода у больного без указаний на приступы грудной жабы в анамнезе принято решение о применении вазопрессина, то сначала проводится инфузия 20 МЕ вазопрессина на 100 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 20 мин, после чего препарат вводят с помощью инфузионной помпы со скоростью 20 МЕ (на 100 мл)/ч. При прекращении кровотечения дозу снижают сначала до 10 МЕ/ч, а затем и до 5 МЕ/ч. Продолжительность лечения максимум 48 ч. Лечение должно проводиться в комбинации с нитроглицерином.

Пока опубликовано мало контролируемых исследований по эффективности данного препарата. Он почти не применяется в виде монотерапии. В табл. 109 представлены результаты 7 контролируемых исследований с 1962 по 1984 г. Первичный гемостаз удалось получить примерно в половине случаев. Приблизительно такой же оказалась и частота рецидивов кровотечения.

С учетом последних данных французских авторов, согласно которым только с помощью гемотрансфузий и промывания желудка удается остановить кровотечение из варикозных вен пищевода почти в 70% случаев, и, принимая во внимание 61% больничной летальности при применении вазопрессина, необходимо вновь поставить вопрос о целесообразности и эффективности этого метода лечения.

В настоящее время мы считаем применение этого препарата только временной мерой.

Таблица 109

**Внутривенное или внутриартериальное применение вазопрессина
при лечении кровотечений из варикозных вен пищевода.
Результаты 7 контролируемых исследований [1962–1984]
(по J. Верпау и соавт.)**

n = 37		
Первичный гемостаз	54%	(28–74%)
Больничная летальность	61%	(29–93%)
Рецидив кровотечения	50%	

в) **Соматостатин и октреотид.** Соматостатин (соматофальк) при его введении в дозе 500 мкг/ч тормозит желудочную секрецию, уменьшает освобождение гастрина и ведет к снижению кровотока в сосудах органов брюшной полости. Инфузия препарата должна осуществляться непрерывно, поскольку период его полураспада составляет лишь несколько минут. Если при лечении острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений применение соматостатина оказывается успешным, то результаты отдельных исследований, посвященных его использованию в терапии кровотечений из варикозных вен пищевода, заметно различаются, а показатели эффективности колеблются от 0 до 100%.

Сравнительные исследования эффективности соматостатина и вазопрессина показывают, что первичный гемостаз при применении обоих препаратов достигается с равной частотой. Правда, при использовании вазопрессина в дозе больше 0,4 ЕД/мин следует считаться с возможностью развития серьезных побочных эффектов (в первую очередь с кардиотоксическим действием). Показатели больничной летальности также были равными. Это означает, что при более редких побочных действиях соматостатина гемостатическая эффективность обоих препаратов оказывается, по-видимому, сходной.

Октреотид (сандостатин), вероятно, наиболее приемлем (в стоимостном отношении) для монотерапии острого кровотечения из варикозных вен пищевода. По крайней мере, по данным одного исследования, эффективность названного препарата такая же, как и при склеротерапии. Так, частота первичного гемостаза при применении октреотида составила 97%, при склеротерапии — 98%; частота гемостаза через 5 дней — соответственно, 77 и 83%.

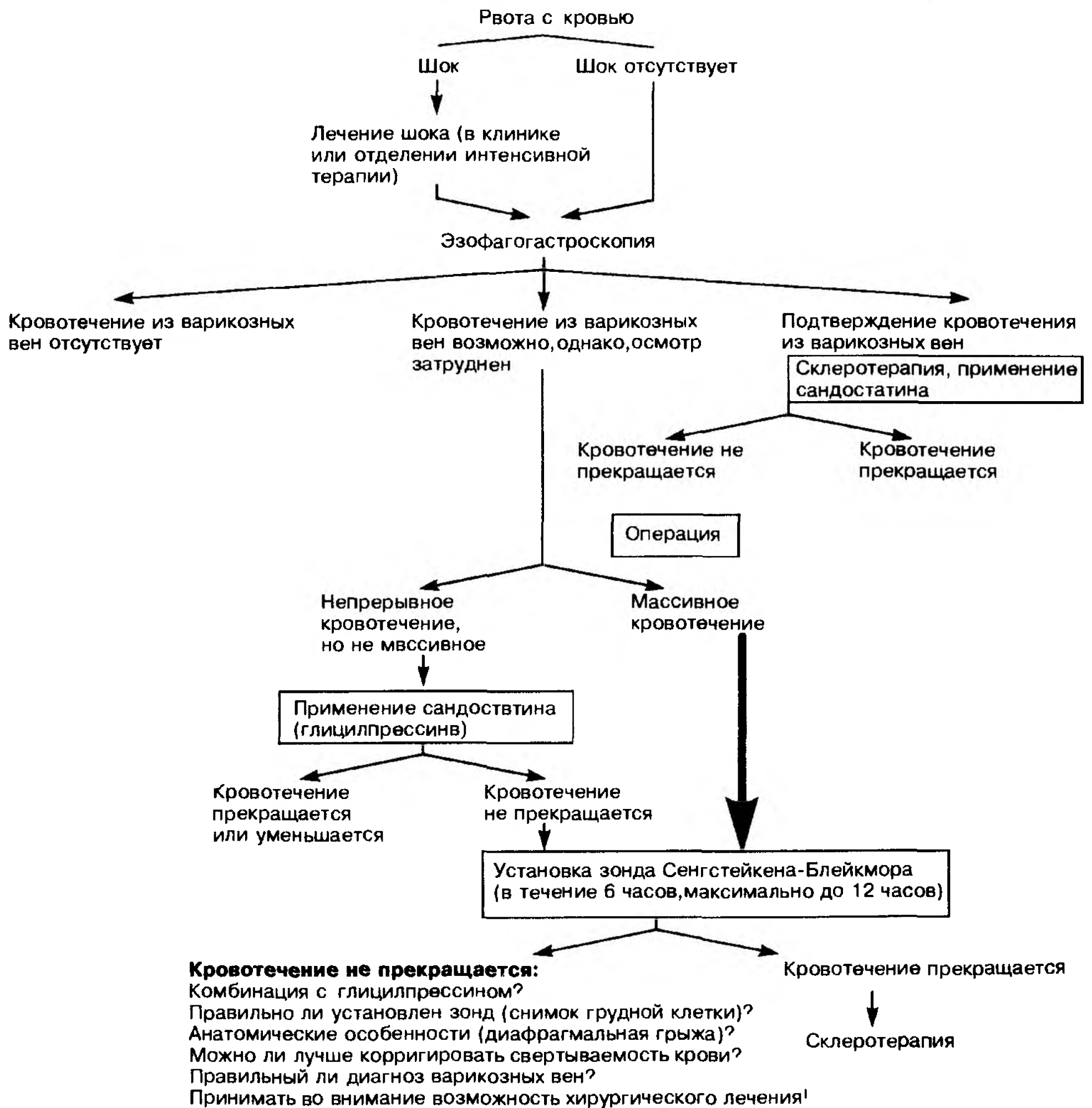
г) **Нитраты и метоклопрамид.** Оба препарата оказывают благоприятное воздействие при кровотечениях из варикозных вен пищевода. Нитраты снижают, по крайней мере, кратковременно давление в варикозных венах. Метоклопрамид ведет к сокращению нижнего пищеводного сфинктера и уменьшает, таким образом, приток крови к варикозным венам. Имеются первые данные о благоприятном действии этого препарата при кровотечении из варикозных вен.

Для медикаментозного лечения кровотечений из варикозных вен пищевода мы используем глицилпрессин, а в настоящее время все чаще октреотид. Отличная переносимость и эффективность позволяют его считать, по-видимому, препаратом выбора (табл. 110).

Если вместо глицилпрессина применяется вазопрессин, то, как показывают результаты недавно опубликованного исследования, чрескожное введение нитроглицерина (10 мг/24 ч) чаще позволяет остановить кровотечение (до 73%), чем монотерапия вазопрессином (54%). По этой причине мы не рекомендуем монотерапию вазопрессином.

Баллонная тампонада. Для лечения кровотечений из варикозных вен пищевода давно применяется баллонная тампонада с помощью зонда Сенгстейкена—Блейкмора [Sengstaken—Blakemore (SB)] или Линтона—Нахласса [Linton—Nachlas (LN)]. При правильной установке зонда и надувании баллона эффективность обоих зондов оказывается идентичной (табл. 111). При

Схема лечения при остром кровотечении из варикозных вен



локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка может обсуждаться вопрос о применении зонда Линтона—Нахласса. Баллонная тампонада при кровотечениях из варикозных вен пищевода все же небезопасна. При ее проведении могут возникнуть осложнения (см. ниже), способные существенно ухудшить общую ситуацию. Мы применяем баллонную тампонаду только при самых тяжелых кровотечениях из варикозных вен пищевода и желудка, когда склерозирующая терапия невозможна (см. табл. 110). После установки зонда больной нуждается в постоянном наблюдении. Аспирационная пневмония и внезапная смерть от асфиксии — наиболее

опасные осложнения. Они могут возникнуть в первую очередь тогда, когда зонд (если его перед введением не проверили на герметичность) теряет воздух, выскальзывает из пищевода и внезапно перекрывает просвет гортани, поэтому при применении зонда необходимо отказаться от использования тяги. За состоянием пациента (если он не находится в отделении интенсивного наблюдения) должен постоянно следить внимательный и специально обученный медицинский работник. Необходимо регулярно отсасывать содержимое над участком компрессии пищевода и контролировать давление в пищеводном баллоне, которое должно составлять 40 мм рт.ст. Через 6–12 ч мы сбрасываем давление в пищеводном баллоне. Желудочный баллон остается надутым. Если кровотечение не возобновляется и промывные воды желудка остаются прозрачными, мы оставляем надутый желудочный баллон еще на несколько часов «на месте», после чего его осторожно удаляем. Затем больному проводится склеротерапия (см. табл. 108). Такую тактику в качестве рутинного метода можно рекомендовать и для тех стационаров, где нет неотложной эндоскопической службы.

Как уже говорилось, экстренная склерозирующая терапия обеспечивает первичный гемостаз более чем у 90% больных. Применения баллонной тампонады у 151 пациента привело к остановке кровотечения у 91% больных. Однако в половине случаев возникал рецидив кровотечения. Летальность составила 33%. У 10–50% пациентов отмечались осложнения, связанные с применением зонда, чаще поражения легких (в первую очередь аспирационная пневмония).

Сравнивали частоту остановки кровотечения при склерозировании варикозных вен пищевода и баллонной тампонаде. Результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования у 43 пациентов, из которых 22 больных лечились с применением зонда Сенгстейкена–Блейкмора, а 21 пациент — с помощью склерозирования, показали, что первый метод привел к остановке кровотечения в 73% случаев, а второй — в 95%. Эти различия не были статистически достоверными. Рецидивы кровотечения отмечались у 44% больных, леченных с применением зонда Сенгстейкена–Блейкмора, и у 20% пациентов, получавших склеротерапию. Различия

Таблица 111

Результаты применения баллонно-зондовой тампонады при лечении кровотечений из варикозных вен пищевода (по J. Vegeau и соавт., 1985)

Число больных	Тип зонда	Первичный гемостаз в %	Больничная летальность
50	СБ	92	36
41	СБ	85	60
79	СБ, ЛН	86	26
44	ЛН	78	50
33	СБ	45	?
50	СБ	42	42
103	СБ	94	11

также не имели статистической достоверности. В течение месяца умерло 27% больных, которые лечились с помощью зонда Сенгстейкена–Блейкмора, и 10% пациентов, которым проводилась склеротерапия. Эта тенденция сохранялась и через 6 мес: умерло 55% больных, первично леченных с применением зонда Сенгстейкена–Блейкмора, и лишь 16% пациентов, получавших склеротерапию. Правда, процедуры склерозирования проводились повторно с интервалами 6–7 дней, а пациенты, первично лечившиеся с помощью установки зонда, в последующем только наблюдались.

Хирургические методы. В принципе при кровотечении из варикозных вен пищевода возможна транссекция или неотложная операция шунтирования (TIPS). Возросший в конце 80-х годов интерес к транссекции объясняется, помимо всего прочего, тем, что портосистемное шунтирование хотя и эффективно в отношении остановки кровотечения, часто приводит к портосистемной энцефалопатии.

Недекомпрессионные методы операций (например, транссекция пищевода), технически легко выполнимые благодаря специальным инструментам («ружье со скобками»), приводят к быстрой остановке кровотечения. В двух крупных исследованиях сравнивали эффективность транссекции и эндоскопической склеротерапии. В обоих исследованиях отмечена более высокая частота первичного гемостаза при использовании хирургического метода. Лишь у 5% больных в течение 1-го месяца после транссекции повторно возникли кровотечения (при склеротерапии эти кровотечения отмечались у 40–50% пациентов). Правда, частота осложнений и летальность не различались в обеих группах. У больных, относящихся к группе высокого риска, с массивным кровотечением, которое не удается остановить в течение 6–8 ч обычными терапевтическими методами (см. табл. 110), следует иметь в виду возможность транссекции. Как уже говорилось, этот метод технически прост. Портальная печеночная перфузия остается сохранной, и всегда достигается немедленный гемостаз. Единственный недостаток этого метода заключается в необходимости лапаротомии, которую обычно плохо переносят больные декомпенсированным циррозом, в частности, пациенты с массивным асцитом. Очень важно, чтобы между началом кровотечения и активной хирургической операцией не прошло слишком много времени. Нет смысла звать хирурга тогда, когда ситуация близка к безнадежной, а больной почти полностью обескровлен.

Напротив, нужно четко представлять себе возможности терапевтических методов в такой ситуации и ставить вопрос о хирургическом лечении при:

- рецидиве кровотечения из варикозных вен желудка после склеротерапии;
- повторно возникающих кровотечениях в течение 48 ч после первоначального гемостаза, достигнутого склеротерапией;
- необходимости применения более 6 доз консервированной крови в течение 24 ч.

Какую операцию целесообразно проводить в такой ситуации (экстренное шунтирование или транссекция пищевода), необходимо решать индивидуально. При хорошей функции печени (классы А и В по Чайльду) и сохранной метаболической способности печени возможна шунтирующая

операция, сопровождающаяся в таких случаях умеренным риском развития ПСЭ. При циррозе печени класса С по Чайльду в острой ситуации остается приемлемой только транссекция. При этом после достижения гемостаза необходимо ставить вопрос о трансплантации печени (см. табл. 110).

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛИГИРОВАНИЕ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН («ПЕРЕВЯЗКА»)

Эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода возможно с помощью обычного гастроскопа с прямой оптикой. Техника этой манипуляции принципиально идентична таковой при лигировании внутренних геморроидальных узлов. Этот метод нельзя применять при варикозных венах фундального отдела желудка. Первые результаты показывают, что при остром кровотечении из варикозных вен их лигирование останавливает кровотечение в 86% случаев, тогда как склеротерапия дает такой эффект у 77% больных. Летальность больных, получавших склеротерапию, составила 45% пациентов, у которых проводилось лигирование — 28%; частота осложнений равна, соответственно, 22 и 2%.

Однако в техническом плане применение этого метода в острой ситуации труднее, чем склеротерапия.

14.1.2. ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Наиболее высокая летальность больных с кровотечением из варикозных вен пищевода приходится на первые часы и дни. Затем ее показатели медленно снижаются и через 6 мес стабилизируются. В табл. 112 представлены результаты отдаленного наблюдения (в течение 5 лет) за большим контингентом больных, перенесших кровотечение из варикозных вен пищевода. Как известно, течение и прогноз заболевания существенно зависят от функционального состояния печени к моменту установления диагноза (табл. 113). Результаты дискриминантного анализа, проведенного у 129 больных, проспективно наблюдавшихся после первого кровотечения из варикозных вен, показали, что для оценки прогноза можно использовать показатели пробы Квика и уровень билирубина в сыворотке (идентичные по прогностической ценности).

Таблица 112

Естественное течение заболевания при кровотечении из варикозных вен пищевода* (по А.К. Burrough и соавт., 1986)

Продолжительность наблюдения	60—72 мес
Число пациентов	179
Из них за время наблюдения	
перенесли повторное кровотечение	47 (27%)
умерли от кровотечения	27 (57%)

* Контрольной группой служили больные из 4 исследований, которым проводилось профилактическое шунтирование

**Естественное течение заболевания при первом кровотечении из варикозных вен
(по Schalm и соавт., 1985)**

Класс по Чайльду	Выживаемость (%)		
	1 мес	1 год	2 года
A	85	76	65
B	75	52	39
C	65	35	23

14.1.3 ПРОФИЛАКТИКА

Летальность при кровотечении из варикозных вен пищевода остается очень высокой. Она составляет приблизительно 50% и зависит, как уже говорилось, от функционального состояния печени к моменту возникновения данного осложнения.

Примерно каждый 5-й или 6-й больной циррозом печени (класса А или В по Чайльду) умирает от первого кровотечения из варикозных вен. Однако если к моменту кровотечения уже имеется декомпенсированный цирроз печени с асцитом и желтухой (класс С по Чайльду), летальность возрастает до 40%.

Если больному удастся пережить эту угрожающую ситуацию, то в 40–80% случаев приходится опасаться рецидива кровотечения, угроза которого оказывается особенно высокой в первые 8–12 нед после кровотечения. Только у 30% больных, которые выживают после первого кровотечения, в последующие 1–2 года кровотечения не рецидивируют!

Цель профилактики кровотечений заключается в уменьшении числа эпизодов кровотечений и насколько возможно в продлении жизни пациентов или, по крайней мере, в улучшении их состояния. Различают профилактику рецидивов кровотечения (*вторичная профилактика*) и профилактику первого кровотечения (*первичная профилактика*).

А) ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА)

Хирургическая профилактика. Эффективность элективной шунтирующей операции с целью вторичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода изучена в 4 контролируемых исследованиях более чем у 400 больных. При последующем наблюдении на протяжении 3 лет умерло 49% оперированных больных (послеоперационная летальность в течение 1 мес составила 11%) и 59% пациентов контрольной группы. В течение этого времени кровотечения возникли у 58% неоперированных больных и лишь у 8% пациентов после шунтирующей операции.

Таким образом, эта операция снижает риск возникновения кровотечений. Однако ее влияния на выживаемость больных не отмечено.

Склерозирующая терапия. Многочисленные исследования были посвящены эффективности повторного склерозирования стенки пищевода с целью вторичной профилактики кровотечений из варикозных вен. За прошедшие годы опубликовано более 10 контролируемых исследований по этой теме. Результаты некоторых работ представлены в табл. 114. В ряде работ подтверждено увеличение выживаемости больных; другие авторы достоверных различий в этом плане не отмечали. Мета-анализ представленных исследований показал, однако, что склерозирующая терапия является эффективным методом профилактики повторных кровотечений и при применении данного метода число смертельных исходов снижается на 25% по сравнению с контрольной группой.

Если рассматривать эффективность склерозирующей терапии при кровотечениях из варикозных вен в зависимости от состояния функции печени, то можно отметить, что у больных циррозом класса А и В по Чайльду повторное склерозирование увеличивает продолжительность жизни. Этого эффекта нет у больных на декомпенсированной стадии цирроза печени (класс С по Чайльду).

Чем хуже функциональное состояние печени, тем чаще лечение бывает неэффективным. С практической точки зрения важно указать на то, что

Таблица 114

Контролируемые исследования эффективности склерозирующей терапии у больных с кровотечениями из варикозных вен пищевода

Авторы	n		Время, прошедшее с момента кровотечения до включения большого исследования (в днях)	% выживаемости больных в течение 1 года		p
	СТ	К		СТ	К	
MacDougall 1982	51	56	1-5	75	58	< 0,05
Barsoum 1982	50	50	< 1	74	58	недостоверно
Yassin u. Sherif 1983	53	55	> 2?	91	76	< 0,05
Terblanche 1983	35	38	1	50	52	недостоверно
Cello 1984	28	24	< 1	25	21	недостоверно
Копенгагенская группа 1984	93	94	< 1	38	29	недостоверно
Kogula 1985	63	57	< 1	63	63	недостоверно

СТ — склерозирующая терапия, К — контрольная группа

одновременное назначение сукральфата или пропранолола на фоне длительной терапии с применением склерозирования варикозных вен не приводит к снижению частоты рецидивов кровотечения. Инъекции склерозирующего препарата рекомендуется проводить еженедельно до максимально полного устранения варикозных вен. При проведении склерозирующей терапии нужно считаться с возможностью развития варикозных вен фундального отдела желудка, хотя это бывает сравнительно редко (2–7%).

Что предпочтительнее для профилактики рецидивов кровотечений: склеротерапия или хирургическая операция?

В 5 исследованиях было проведено сравнение эффективности эндоскопического склерозирования и шунтирующей операции с целью профилактики рецидивов кровотечений. После elective шунтирующей операции частота рецидивов кровотечений существенно ниже (0–19%), чем после склеротерапии (55–75%).

Для полного заустевания варикозных вен пищевода необходимо приблизительно 2–3 мес, а в последующем примерно у половины больных вновь появляются варикозные вены. Это могло служить причиной рецидивов кровотечений, отмеченных в указанных работах.

Оба метода значительно различаются по частоте печеночной энцефалопатии, которая после шунтирующей операции (дистальный спленоренальный шунт) значительно выше, чем после склерозирующей терапии. Напротив, летальность в раннем и позднем периоде после применения обоих методов одинакова. Изменится ли ситуация после введения в клиническую практику лигирования («перевязки») варикозных вен, которое в плане частоты рецидивов кровотечений выгодно отличается от склерозирующей терапии, покажет будущее.

После успешной остановки кровотечения с помощью первичных мероприятий (как правило, неотложная эндоскопия и склерозирование варикозных вен) мы продолжаем длительную склерозирующую терапию вплоть до полного исчезновения или, по крайней мере, до значительного уменьшения варикозных вен. Мы руководствуемся результатами недавно опубликованного мета-анализа, в котором критически оценивались все рандомизированные клинические исследования и сделан вывод, что длительное лечение приводит к уменьшению летальности. Если, однако, у больного на фоне такой длительной терапии возникает более 2 рецидивов кровотечения, то мы прибегаем к проведению шунтирующей операции, внутрипеченочному портосистемному шунтированию через яремные вены (TIPS) или к трансплантации печени.

**ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ
ЧЕРЕЗ ЯРЕМНЫЕ ВЕНЫ**

TIPS представляет собой шунт (бок в бок), который обеспечивает сообщение между основной ветвью воротной вены и печеночной веной (рис. 75). Предпосылкой для клинического применения этого метода послужило

создание в середине 80-х годов растяжимых сосудистых протезов (стентов), благодаря которым можно долго поддерживать хорошее функционирование внутрипеченочных шунтов.

Технически эта манипуляция проводится следующим образом: после катетеризации печеночной вены через яремную вену с помощью специальной пункционной иглы через катетер, находящийся в печеночной вене, делают пункцию внутрипеченочной ветви воротной вены. Ткань, которая располагается между печеночной веной и ветвью воротной вены, дилатируется с помощью баллонного катетера. В конце

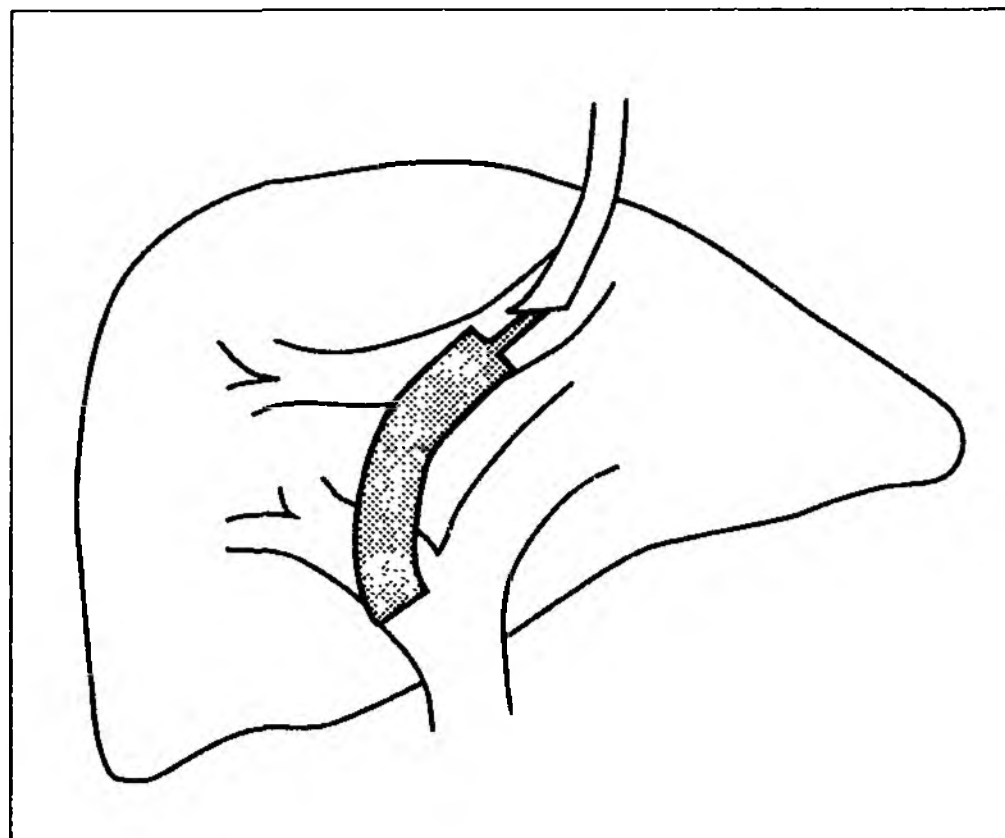


Рис. 75. TIPS (схема)

вводят стент Пальмаза (Palmaz), который расширяется до 8–14 мм.

Применяют стент Пальмаза и стент Уолла (Wall), который более гибкий. Некоторые авторы отдают предпочтение стенту Уолла, считая его более удобным.

Каковы показания для проведения TIPS?

Наиболее частым показанием служит профилактика рецидивов кровотечений из варикозных вен пищевода или желудка, а также асцит, рефрактерный к лечению, и синдром Бадда–Киари. В качестве промежуточного этапа лечения TIPS применяется у больных с портальной гипертензией, ожидающих трансплантации печени. В таких случаях TIPS имеет существенные преимущества перед хирургической шунтирующей операцией. Кроме того, у больных после декомпрессии с помощью TIPS благодаря быстрому снижению давления в системе воротной вены достоверно уменьшалась потребность в инфузионной терапии по сравнению с пациентами контрольной группы, у которых TIPS не проводилось.

Опыт проведения TIPS при острых кровотечениях из варикозных вен еще невелик. Американские авторы показали, что при применении этого метода остановка активного кровотечения наблюдается у 90% больных, а у 10–20% пациентов возникают рецидивы кровотечения.

Какие противопоказания нужно учитывать?

К противопоказаниям относятся тяжелая печеночная недостаточность (с повышением уровня билирубина выше 10 мг/дл и снижением показателей пробы Квика ниже 20%) и печеночная энцефалопатия (вне связи с предшествующим кровотечением). Последнее противопоказание очень существенно, поскольку после применения TIPS, как и после других шунтирующих операций, достаточно часто возникает энцефалопатия (около 15%)!

Другие противопоказания — нарушения проходимости сосудов (нарушение проходимости поллой вены, тромбоз воротной вены и т.д.) и тяжелые сопутствующие заболевания (в частности, резко выраженная сердечная недостаточность).

Какие возможны осложнения?

В качестве осложнений TIPS отмечались печеночная энцефалопатия, стенозы и рецидивы кровотечений. Частота энцефалопатии составляет 15–20%, частота рецидивов кровотечений — 10–19%. У 9% пациентов наблюдаются окклюзионные осложнения со стороны шунта. Через 1 год после TIPS в значительной части случаев (до 40%) развивается стенозирование, которое, однако, устранимо. У 100 больных с кровотечением из варикозных вен пищевода на фоне цирроза печени летальность при применении TIPS не по экстренным показаниям составила 1%, ранняя летальность (в течение 4 нед) — 2%. Выживаемость больных через 1 год равна 85%. Среди 20 больных с асцитом, рефрактерным к лечению, полная ликвидация асцита была достигнута в 70% случаев.

Вопрос о том, можно ли уменьшить относительно высокую частоту энцефалопатии путем снижения тока крови через шунт, нуждается в уточнении. Может ли устранение портальной гипертензии (как причины асцита) с помощью длительной имплантации TIPS помочь в рефрактерных случаях портального асцита, покажет будущее.

Медикаментозная вторичная профилактика. Многие годы предпринимаются попытки профилактики рецидивов кровотечений с помощью снижения давления в воротной вене блокаторами бета-рецепторов. Во многих исследованиях в качестве препарата выбора использовался пропранолол в дозе, урежающей пульс на 25% по отношению к исходным показателям. Эффект пропранолола основан на уменьшении кровотока в сосудах органов брюшной полости. При названном выше урежении пульса давление в портальной системе снижается примерно на 30%. Правда, это действие прослеживается не у всех больных. На основании концентрации пропранолола в сыворотке или частоты пульса нельзя судить о том, происходит ли действительное снижение давления в портальной системе. Возможно, это объясняет, почему результаты использования пропранолола для вторичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода столь противоречивы. По-видимому, можно считать установленным, что важную роль в эффективности пропранолола играют время включения больного с состоявшимся кровотечением в проспективное исследование, а также в первую очередь функциональное состояние печени. Это становится очевидным при анализе первых данных французских авторов, которые отметили рецидивы кровотечений у 67% больных, получавших плацебо, и лишь у 14% пациентов, принимавших пропранолол. При оценке этих хороших на первый взгляд результатов надо, однако, иметь в виду, что в работу была включена очень селективная группа больных (72% пациентов относились к классу А по Чайльду, 28% больных — к классу В). Если в анализ включить всех больных и увеличить, таким образом, общее число наблюдений

**Профилактика рецидивов кровотечений из варикозных вен пищевода
(по J.P. Villeneuve: Hepatology 1985)**

n = 77 больных			
через 1 год			
Кровотечения отсутствуют		Выжившие больные	
Бета-блокаторы	Плацебо	Бета-блокаторы	Плацебо
	Класс А по Чайльду	Класс В по Чайльду	Класс С по Чайльду
	12%	50%	38%

за счет пациентов с циррозом печени класса С по Чайльду, то различия числа больных без кровотечения и выживаемости пациентов в обеих группах исчезают (табл. 115).

Результаты 8 исследований в 1984–1990 гг., в которых изучалась эффективность бета-блокаторов в профилактике рецидивов кровотечений, показала, что частота таких кровотечений на фоне лечения бета-блокаторами уменьшалась. Правда, данные отдельных исследований значительно различались. Эти благоприятные результаты вступают в противоречие с данными мета-анализа рандомизированных исследований, который не выявил достоверных различий в общих показателях летальности при терапии бета-блокаторами (хотя показатели летальности от кровотечений снижались) (табл. 116).

**Что предпочтительнее для вторичной профилактики кровотечений:
медикаментозное лечение или склеротерапия?**

Мы располагаем результатами 3 исследований. В обширном немецком исследовании достоверные различия в частоте кровотечений у больных, получавших пропранолол (30%), и пациентов, у которых проводилась склеротерапия (23%), отсутствуют.

Учитывая противоречивость результатов, мы сдержанно относимся к профилактике рецидивов кровотечений лекарственными препаратами, снижающими давление в системе воротной вены. Вместе с тем частота побочных

**Применение бета-блокаторов с целью вторичной профилактики при кровотечениях
из варикозных вен пищевода. Мета-анализ рандомизированных исследований
(по L. Pagliaro и соавт.: Lancet, 1990)**

10 исследований (n = 665)	Бета-блокаторы	Летальность Контрольная группа	p
	16% (0–45)	23% (11–44)	недостоверны
Продолжительность отдаленного наблюдения: 18 (от 12 до 19) мес			

эффектов этих лекарственных средств остается в допустимых границах, поэтому у больных, относящихся к группе высокого риска, которым склерозирование варикозных вен пищевода нередко противопоказано, может оказаться целесообразным длительное применение препаратов, снижающих повышенное давление в портальной системе. Не следует забывать, что, по меньшей мере, в одном исследовании эффективность бета-блокаторов для профилактики рецидивов кровотечений оказалась идентичной таковой при применении склерозирующей терапии и что на фоне лечения бета-блокаторами, как и на фоне склерозирующей терапии, уменьшалась выраженность варикозных изменений.

Обобщая этот раздел (табл. 117), можно заключить, что мета-анализ работ по вторичной профилактике рецидивов кровотечений свидетельствует о преимуществах активных мероприятий, в первую очередь склеротерапии. Применение бета-блокаторов (а также нитратов) и шунтирующая терапия (используемая сейчас все реже и реже) уступают склерозирующей терапии. Мета-анализ охватывает 30 исследований, но пока не включает в себя применение таких новых методов, как TIPS и эндоскопическое лигирование. Среди мер длительной профилактики рецидивов кровотечений особое внимание следует уделить последнему методу (в том числе и при небольших варикозных венах), редко дающему побочные эффекты. При постоянно рецидивирующих кровотечениях целесообразно использование вместо шунтирующих хирургических операций имплантации TIPS или по показаниям трансплантации печени.

Б) ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА)

Целесообразность первичной профилактики оценивается по-прежнему противоречиво. Основанием для дискуссии служит то, что риск смерти больного компенсированным циррозом печени класса А или В по Чайльду составляет примерно 20% и лишь у трети таких пациентов вообще развивается кровотечение. Это означает, что лишь очень немногие больные компенсированным циррозом печени (реально 5–8%) умирают от кровотечения.

Таблица 117

Вторичная профилактика при кровотечениях из варикозных вен. Заключение

Стадия цирроза	Этиология цирроза	
	Алкогольный	Неалкогольный
Класс А по Чайльду	а) Длительное склерозирование + сукральфат б) Шунтирование (TIPS?) при рецидиве кровотечения	ОТП?
Класс В по Чайльду	Как при классе А по Чайльду	ОЛТ
Класс С по Чайльду	Как при классе А по Чайльду. При рецидиве кровотечения: транссекция	ОЛТ

Хирургические методы. Наши представления о недостаточной эффективности профилактических шунтирующих операций основываются на результатах 4 контролируемых исследований, в которых подобные хирургические вмешательства до первого кровотечения из варикозных вен пищевода не снижали летальности от этого осложнения. Хотя у оперированных больных риск первого кровотечения снижался и составлял менее 10%, смертность у оперированных и неоперированных была одинаковой.

Правда, ни в основной, ни в контрольной группе не было ни одного больного циррозом печени класса С по Чайльду. Проведенные хирургические операции обеспечивали декомпрессию. В последних работах японских авторов у больных циррозом печени еще без кровотечений в профилактических целях проводились недекомпрессионные операции (например, транссекция пищевода, удаление кардии, транссекция желудка и др.). Общая 5-летняя выживаемость оперированных составила 72%, неоперированных — 45% (различия статистически достоверны). За этот период кровотечения отмечались у 7% оперированных больных и у 46% пациентов контрольной группы (рис. 76). Среди мероприятий по первичной профилактике кровотечений из варикозных вен место TIPS пока не определено.

Медикаментозная профилактика. С целью медикаментозной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода применяли либо пропранолол, либо надолол. Опубликованы результаты 9 контролируемых исследований по применению бета-блокаторов, через 2 года риск кровотечений снижался. При этом, по крайней мере, в одном исследовании улучшение выживаемости отмечалось в первую очередь у больных с выраженными варикозными венами и плохим функциональным состоянием печени. Если летальность, связанная с кровотечениями, при таком лечении уменьшалась,

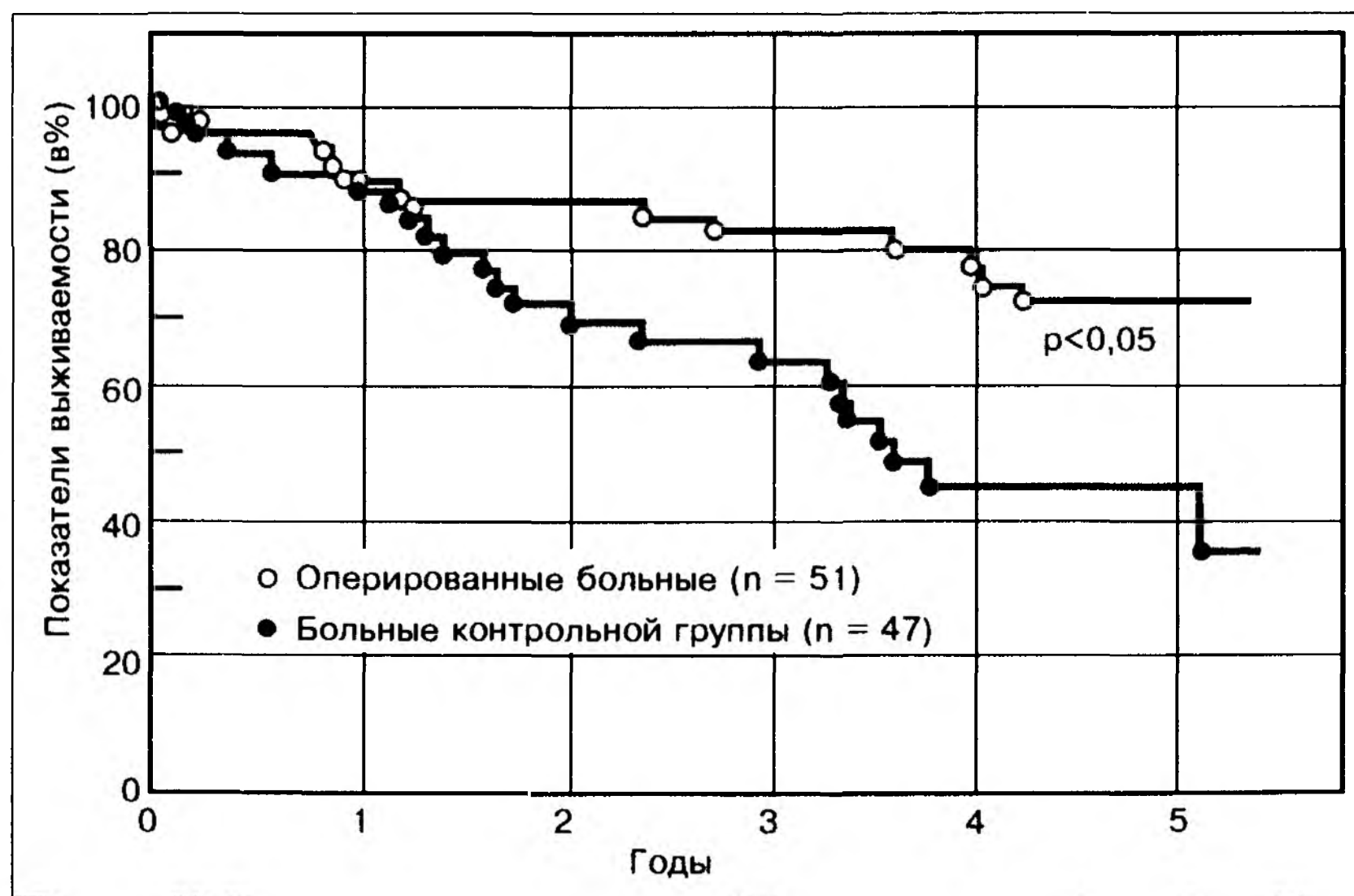


Рис. 76. Выживаемость больных при проведении профилактических недекомпрессионных операций (по K.Inokuchi и соавт.: Hepatology, 1990)

то общая летальность на фоне названной терапии не изменялась у больных с асцитом и без него. По-видимому, результаты лечения бета-блокаторами идентичны таковым при терапии мононитратом (минимальная доза 40 мг). Различия в результатах исследований можно объяснить значительной неоднородностью больных в отдельных исследованиях, различной тяжестью поражения печени, неодинаковым выполнением больными рекомендаций по лечению, различной продолжительностью терапии.

В общем применение данных препаратов с целью первичной профилактики кровотечений в настоящее время не рекомендуется.

Склерозирующая терапия. В отличие от снижения давления в портальной системе с помощью лекарственных препаратов, склерозирующая терапия небезопасна и сопряжена с риском развития осложнений, частота которых составляет 2–20%. При профилактическом применении склеротерапии следует помнить о возможности появления болей в грудной клетке, лихорадки, системных (поражения органов дыхания, кровотечение, бактериемия) и местных (стриктуры, перфорация, язвы) осложнений.

Эффективности данного метода посвящены 5 известных нам исследований. В 2 исследованиях было отмечено как уменьшение риска кровотечений, так и улучшение выживаемости. В других работах этот эффект не был подтвержден или вызывал сомнения. Крупное многоцентровое американское исследование, включавшее 281 пациента, пришлось досрочно прекратить, поскольку смертность больных, которым проводилась склерозирующая терапия, была достоверно выше, чем у пациентов, у которых применяли мнимое склерозирование (соответственно 32 и 17%). Это при некотором уменьшении частоты кровотечений (соответственно 53 и 40%)!

В заключение этого раздела, можно отметить, что мета-анализ 22 работ по первичной профилактике кровотечений из варикозных вен показывает, что применение с этой целью бета-блокаторов может оказаться в определенной мере полезным. Получат ли в Европе широкое распространение блокирующие операции с их низким операционным риском (и без уменьшения печеночного кровотока!), остается пока неясным. Применение с целью первичной профилактики кровотечений из варикозных вен склерозирующей терапии и обычных шунтирующих операций противопоказано.

14.1.4. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Кровотечение из варикозных вен пищевода остается чрезвычайно опасным осложнением у больных циррозом печени. Таких больных следует немедленно госпитализировать. 20–40% пациентов умирают от этого осложнения. Риск летального исхода тем выше, чем хуже функциональное состояние печени (подтверждаемое показателями пробы Квика, уровнем билирубина, классом цирроза печени по Чайльду) к моменту кровотечения.

Стратегия лечения при острых кровотечениях из варикозных вен строится в виде ступенчатой схемы (см. табл. 110). Отдельные ступени терапии предполагают, что врач владеет определенными методами лечения.

Если у врача имеется достаточный опыт, то его тактика зависит от интенсивности кровотечения.

А) ПРИ НЕЗНАЧИТЕЛЬНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН

При необходимости проводится лечение, направленное на поддержание гемодинамических параметров. При стабильной гемодинамике выполняется эндоскопия с целью определения источника кровотечения, после чего проводится первое склерозирование. Возможна установка желудочного зонда для контроля.

Продолжается склерозирующая терапия с определенными интервалами до исчезновения или значительного уменьшения варикозных вен.

Б) ПРИ УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН

Сразу приступают к противошоковой терапии и терапии вазоактивными препаратами. После стабилизации показателей гемодинамики проводят неотложную эндоскопию с целью определения источника кровотечения. Выполняют первое склерозирование.

Если кровотечение останавливается, то для контроля вводят желудочный зонд. Продолжается склерозирующая терапия через определенные интервалы.

Если, несмотря на применение вазоактивных препаратов (например, сандостатина) и первую попытку склерозирования, кровотечение не останавливается, то решается вопрос о баллонной тампонаде. Однако подобные манипуляции проводятся лишь совместно с хирургом, чтобы не упустить момент для проведения деваскуляризирующей операции.

В) ФУЛЬМИНАНТНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

Склерозирующая терапия в таких случаях часто оказывается невозможной из-за плохой видимости. В подобной ситуации целесообразно попытаться остановить кровотечение с помощью баллонного зонда.

Если кровотечение останавливается, то проводят эндоскопию и выполняют первое склерозирование, как и в случаях незначительных и умеренно выраженных кровотечений. Интервалы между последующими процедурами склерозирования остаются такими же.

Если, несмотря на выполненную по всем правилам установку баллонного зонда, кровотечение не прекращается, то определить последующую тактику трудно. Мы принимаем решение в зависимости от стадии цирроза печени в момент поступления больного. Больных с циррозом печени классов А и В по Чайльду мы быстро направляем на деваскуляризирующую операцию.

Лечение больных циррозом печени класса С по Чайльду представляется чрезвычайно трудным. Как правило, прогноз оказывается плохим, поскольку даже после остановки кровотечения судьба пациентов определяется прогрессированием печеночной энцефалопатии.

Важно указать на необходимость проведения у всех больных с кровотечением из варикозных вен профилактики энцефалопатии (подробнее см.

главу 14.2.2.), так как большое количество крови в желудочно-кишечном тракте приводит к переполнению кровеносного русла азотистыми веществами, которые не обезвреживаются цирротической печенью.

Необходимо, по возможности, отказаться от неотложных шунтирующих операций. Напротив, блокирующие операции с применением автоматического сшивающего аппарата в отдельных случаях и при сравнительно небольшой продолжительности операции могут оказаться эффективными.

После первого кровотечения встает вопрос о профилактике рецидивов кровотечения (вторичная профилактика). В табл. 117 представлен выбор методов лечения в зависимости от этиологии цирроза и функционального состояния печени. Как правило, мы проводим повторное склерозирование варикозных вен пищевода вплоть до их значительного уменьшения или полного исчезновения. Эффективность бета-блокаторов, по-видимому, идентична при условии их длительного (пожизненного!) применения. Если, несмотря на повторную склерозирующую терапию, продолжаются рецидивы кровотечений или развиваются кровотечения из варикозных вен фундального отдела желудка, то мы рассматриваем показания к шунтирующей операции или имплантации TIPS. При циррозе печени неалкогольной этиологии или при длительном подтвержденном воздержании от алкоголя, особенно у больных циррозом печени классов В и С по Чайльду, может обсуждаться вопрос о трансплантации печени.

У больного циррозом печени с варикозными венами пищевода встает вопрос о предупреждении кровотечений (первичная профилактика).

Накопленные к настоящему времени данные не дают основания рекомендовать склерозирующую терапию для профилактики кровотечений из варикозных вен. То же можно сказать и о профилактическом приеме бета-блокаторов. Профилактическая шунтирующая операция противопоказана.

Целесообразность длительного применения бета-блокаторов у больных циррозом печени, относящихся к группе высокого риска (класс С по Чайльду), для улучшения их выживаемости продолжает обсуждаться. При выполнении больными всех рекомендаций такое лечение в отдельных случаях может оказаться полезным.

14.2. ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Пища с высоким содержанием белка, инфекции, острое желудочно-кишечное кровотечение и особенно прием седативных и диуретических препаратов могут приводить к печеночной энцефалопатии у больных с соответствующим предрасположением. При избытке белка в рационе появлению печеночной энцефалопатии способствует увеличение образования аммиака в кишечнике, при инфекции и лихорадке — повышенный распад белков, при применении седативных препаратов — нейроингибирование (связывание с комплексом GABA — рецепторы бензодиазепина). Диуретики могут приводить к развитию энцефалопатии у больных циррозами печени в результате индуцирования гиповолемии или торможения синтеза мочевины.

Своевременное распознавание и устранение провоцирующих факторов (см. ниже) имеют большое терапевтическое значение. Часто забывают, что

у многих больных с острым кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта эндоскопия проводится, например, на фоне применения производных бензодиазепа. У таких больных с учетом опасности развития печеночной энцефалопатии может оказаться оправданным применение антагониста бензодиазепа — флумазенила (Flumazenil).

14.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Печеночная энцефалопатия (портосистемная энцефалопатия, ПСЭ) определяется как потенциально обратимое нарушение функций головного мозга, возникающее как у больных с хроническими заболеваниями печени, так и у пациентов с фульминантным острым гепатитом. Печеночная энцефалопатия характеризуется снижением интеллектуальных функций, нарушением сознания, личностными расстройствами и изменениями на ЭЭГ.

Диагноз ставится главным образом по данным клинического обследования. Кроме того, применяются дополнительные методы исследования — психометрические тесты (тест по связыванию чисел), электроэнцефалография и оценка визуально индуцированных потенциалов. Последний метод позволяет раньше распознать нарушения функций головного мозга и дать их более точную количественную оценку. Диагностическое значение отдельных данных может быть различным (табл. 118). Комплексная оценка анамнестических, клинических и особенно нейропсихиатрических данных позволяет поставить диагноз печеночной энцефалопатии более чем в 90% случаев. Психометрические тесты помогают распознать «латентную ПСЭ». Лабораторные данные занимают скромное место в диагностике печеночной энцефалопатии. Ни функциональные печеночные пробы, ни часто повышенная концентрация аммиака в плазме не коррелируют со степенью ПСЭ. Содержание аммиака нужно определять в артериальной крови, поскольку большой процент аммиака забирается из периферического русла (мышечной тканью).

Визуально индуцированные потенциалы, которые регистрируются после определенного светового раздражения зрительной области коры головного мозга, не имеют непосредственного диагностического значения, но позволяют оценить течение энцефалопатии.

Дополнительные инструментальные исследования включают в себя компьютерную томографию, имеющую не первично-диагностическое, а дифференциально-диагностическое значение (см. ниже). ЯМР-исследование не показано.

Критерии оценки индекса ПСЭ, помогающие выделить ее стадии, представлены в табл. 118.

При ПСЭ I и II стадий могут встретиться трудности в *дифференциальной диагностике* с алкогольной энцефалопатией. Вообще дифференциальную диагностику следует, в первую очередь, проводить со следующими заболеваниями:

— энцефалопатия Вернике (нистагм, двусторонний парез отводящих мышц, дезориентация);

Таблица 118

Критерии определения индекса печеночной энцефалопатии (НЕ-индекса). Выраженность стадии комы мультиплицируется с помощью множительного фактора. Получающиеся при этом по всем критериям результаты суммируются, максимальная сумма 28 баллов. НЕ-индекс рассчитывается как отношение действительной суммы баллов к максимально возможной сумме баллов

Критерии	Множи- тельный фактор	Стадии комы (степень)				
		0	I	II	III	IV
Состояние сознания	3	Нормальное	Ослабление концентрации внимания, эйфория или тревога	Летаргия, дезориентация, личностные изменения, неадекватное поведение	Гиперсомния или ступор	Кома
Тест связывания чисел (в секундах)	1	≤ 30	31–50	51–80	81–120	> 120
Астериксис (“порхающий” тремор)	1	Отсутствует	Редко	Возможно	Часто	Постоянно, ослабевает при глубокой коме
ЭЭГ (частота в секунду)	1	9–12 (α-ритм)	7–8	5–7	3–5	< 3
Концентрация аммиака в артериальной крови (мкг/дл)	1	≤ 150	151–200	201–250	251–300	> 300

— субдуральная гематома (прогрессирующее расстройство сознания с меняющимися латерализирующими данными). Следует отметить, что у больных хроническим алкоголизмом совсем не обязательна предшествующая травма;

— алкогольный делирий (непрерывная двигательная и автономная повышенная активность, тахикардия, гипертензия, галлюцинации!);

— гипонатриемия (питание с пониженным содержанием поваренной соли в сочетании с приемом диуретиков в анамнезе). Это состояние проявляется апатией, головными болями, тошнотой, рвотой. Дифференциальная диагностика может представлять трудности, поскольку начинающаяся печеночная кома может сопровождаться отчетливыми признаками гипонатриемии;

– болезнь Вильсона. Это заболевание следует исключать у молодых больных с «неясными неврологическими симптомами». У некоторых больных ведущим симптомом оказывается тремор рук (тремор покоя или интенционный тремор), который в типичных случаях бывает постоянным, а не волнообразным, как при ПСЭ;

– ПСЭ, индуцированная лекарственными препаратами. В анамнезе у таких пациентов имеются указания на прием седативных и снотворных средств (особенно барбитуратов и препаратов diaзепинового ряда), а также диуретиков.

14 2 2 ЛЕЧЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ

Лечение ПСЭ осуществляется по ступенчатой схеме. Целесообразно различать общие мероприятия, направленные на устранение провоцирующих факторов (диета, очищение кишечника), и специальные мероприятия, имеющие своей целью улучшение обезвреживания аммиака и воздействие на активность ингибиторных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе.

А) ОБЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ (ТАБЛ 119)

Из-за недостаточного метаболизма, связанного в первую очередь с образованием шунтов, цирротически измененная печень у больного с ПСЭ теряет способность обезвреживать азотистые вещества, поступающие из кишечника. Более чем у 50% больных ПСЭ провоцирующими факторами оказываются желудочно-кишечное кровотечение, азотемия (прежде всего, при инфекционных заболеваниях) и избыточное поступление белков с пищей.

Однако у части пациентов даже при самом тщательном обследовании не удается однозначно установить причину ПСЭ. В таких случаях «спонтанной» ПСЭ необходимо активно исключать (в первую очередь у больных хроническим алкоголизмом) субдуральную гематому и менингит!

Диета. Известно, что на далеко зашедших стадиях цирроза печени повышен уровень аммиака и глюкагона в крови.

Недавно показано, что гиперглюкагонемия должна рассматриваться как следствие истощения запасов гликогена в печени у больных циррозом.

Таблица 119

Лечение в острой фазе печеночной энцефалопатии

-
- 1 Устранение провоцирующих факторов (например, кровотечения, инфекции)
 - 2 Очищение тонкой и толстой кишки
 - 3 Прекращение поступления белка
 - 4 Достаточное поступление энергии, жидкости и поддержание электролитного баланса
 - 5 Применение лактулезы (возможно, неомицина, ванкомицина)
 - 6 Быть осторожным в применении лекарственных препаратов (особенно седативных средств и диуретиков)
-

Гиперглюкагонемия ответственна (по меньшей мере, частично) и за повышение уровня аммиака в крови, поскольку избыток глюкагона стимулирует глюконеогенез из аминокислот с целью образования глюкозы как субстрата для многочисленных функций организма.

Можно предположить, что уменьшение содержания гликогена в цирротической печени в значительной мере способствует типичному для таких больных повышению уровня аммиака в крови. Следовательно, с терапевтических позиций целесообразно остановить с помощью рациона соответствующей энергетической ценности катаболические процессы в мышцах, происходящие при глюконеогенезе. С этой целью больным ПСЭ (по крайней мере, в острую фазу) рекомендуется инфузионная терапия концентрированными растворами глюкозы.

Давно установлено, что при ограничении потребления белка течение ПСЭ улучшается, а при увеличении его потребления, наоборот, ухудшается. У всех больных с острой фазой ПСЭ сначала лучше полностью отказаться от введения белка с пищей и вводить необходимые энергетические субстраты внутривенно в виде концентрированных растворов глюкозы. Если неврологический статус больного улучшается и больной может вновь принимать пищу, то ему дают сначала 20–30 г белка в день. Затем с интервалами 5–10 дней мы повышаем содержание белка в пищевом рационе (каждый раз на 10 г), доводя его количество до 50 г в день. В практическом плане чрезвычайно важно распределить суточное количество белка на несколько приемов пищи и одновременно назначить лактулезу с целью предотвращения острой перегрузки ферментной системы, участвующей в метаболизме азотистых веществ. Менее известно, что у больных, которых считали непереносящими белок, клинические признаки ПСЭ продолжали отсутствовать, если суточное потребление белка повышалось очень и очень медленно. Удивительно, что эти больные могли в конце концов переносить 80 г белка в сутки и более.

Вместе с тем у больных декомпенсированным циррозом печени и особенно у пациентов, перенесших шунтирующие операции, диапазон между хорошо переносимым и способным вызвать явления ПСЭ количеством белка оказывается очень узким (*one meatball syndrome* — «синдром одной фрикадельки»). Такие больные нуждаются в самом тщательном клиническом наблюдении с проведением простого теста связывания чисел. Даже более старый тест с оценкой письма, когда больной каждый день пишет одну и ту же фразу, отражает возможное ухудшение церебральных функций.

У больных с длительным строгим ограничением потребления белка (менее 40 г/сут) общее содержание белка можно восполнить с помощью смеси аминокислот с разветвленными цепочками [торговое название препарата фалькамин (*Falkamin*)]. Эта рекомендация основывается на данных американских гепатологов, которые обнаружили, что у небольшой группы больных эти протеины обеспечивали положительный азотистый баланс в той мере, в какой его обеспечивает эквивалентное количество белков, потребляемое с продуктами питания. Однако проявления ПСЭ у таких пациентов не развиваются. Говоря о диете, следует напомнить давно известный факт, что развитие ПСЭ обуславливается не только количеством белка, но и его

видом. Более благоприятный эффект растительных белков по сравнению с белками животного происхождения связан в первую очередь с тем, что азот, содержащийся в растительных белках, в значительной мере инкорпорируется кишечными бактериями и выделяется с калом. Диету нужно составлять вместе с опытным специалистом по диетическому питанию, с тем чтобы пища, рекомендуемая больному (на длительный срок!), была бы еще и вкусной.

Необходимо отметить, что ограничение потребления белка показано лишь больным с подтвержденной ПСЭ. Больным циррозом печени без данного осложнения большую пользу в смысле улучшения регенерации гепатоцитов принесет, по-видимому, повышенное (по сравнению со средним уровнем) потребление белка. Им ни в коем случае не следует уменьшать содержание белка в пищевом рационе!

Очищение кишечника («стерилизация кишечника»). В кишечнике образуются азотистые продукты. Только сравнительно недавно стало известно, что эти вещества, причем в достаточно значительном количестве, могут образовываться в кишечнике и эндогенно.

Очищения кишечника можно достичь с помощью лактулезы. Этот синтетический дисахарид (6-галактоза-5-глюкоза) не расщепляется кишечными дисахаридазами и не всасывается в тонкой кишке. Лактулеза расщепляется до молочной кислоты анаэробными бактериями в слепой кишке. Доза лактулезы повышается постепенно и составляет от 60 до 150 мл/сут. Дозу подбирают таким образом, чтобы она обеспечивала стул мягкой консистенции 2–3 раза в сутки. При острой печеночной энцефалопатии, например, в случаях кровотечения из варикозных вен пищевода при циррозе печени, мы начинаем лечение с введения лактулезы в клизме (250 мл лактулезы и 750 мл воды).

Условием эффективного действия лактулезы является ее правильное применение. Клизму ставят при приподнятом положении таза. Затем больной поворачивается сначала на левый, а потом на правый бок. После этого он должен, по возможности, выпрямиться.

Уже с помощью этой меры, которая во многих клиниках является первым лечебным мероприятием при острой ПСЭ, у значительной части больных можно улучшить состояние сознания. Эффект лактулезы, возможно, объясняется большей частью тем, что она служит «источником калорий» для бактерий кишечника, ассимилирующих аммиак.

Выработку аммиака в кишечнике подавляют антибиотики типа паромомицина (Paromomycin), выпускаемого под торговым названием гуматин (Humatin), и неомицин. Стандартная доза составляет для обоих препаратов 1 г 3–4 раза в сутки. Комбинированное применение лактулезы и неомицина на первый взгляд выглядит нерациональным, поскольку логично предположить, что антибиотик снижает эффективность лактулезы в результате подавления метаболизма бактерий.

Однако экспериментальные исследования показали, что комбинированное применение обоих препаратов приводит к более выраженному снижению выработки аммиака в кишечнике, чем изолированное использование каждого препарата. Клинически, однако, не доказано, что комбинированная

терапия эффективнее, чем монотерапия. В случае выбора комбинированной терапии ее целесообразно проводить лишь в течение первых 2–3 дней после возникновения острой фазы ПСЭ. Мы в настоящее время применяем антибиотик для лечения острых эпизодов ПСЭ только тогда, когда не удается улучшить состояние сознания пациентов с помощью других методов. Несмотря на незначительное всасывание неомицина (1–3%), этот препарат с учетом ототоксического действия можно применять недолго или заменять паромомицином.

Последние данные показывают, что в случаях ПСЭ, резистентных к терапии лактулезой, может быть эффективным ванкомицин (2 г/сут).

Б) СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Здоровая печень «защищает головной мозг». У больных циррозом печени и ПСЭ отмечаются гемодинамические изменения, обусловленные портосистемными анастомозами, по которым кровь из портальной вены попадает в системный кровоток, а также метаболические расстройства, связанные со значительным нарушением специфической функции печени по метаболизму мочевины (образование нетоксичной мочевины из аммиака). Предложены многочисленные гипотезы, объясняющие патогенез печеночной энцефалопатии. В числе факторов, способствующих ее развитию, называли аммиак, жирные кислоты, фенол и меркаптан, «неправильные нейротрансмиттеры», а также изменения физиологической нейротрансмиссии и ее рецепторов (табл. 120). Эти гипотезы частично послужили основанием для применения специальных методов лечения.

Гипотеза о «неправильных нейротрансмиттерах» привела к тому, что нарушение соотношения между ароматическими аминокислотами и аминокислотами с разветвленными цепочками стали пытаться восстанавливать с помощью применения последних. Полагали, что благодаря введению инфузионных растворов, богатых аминокислотами с разветвленными цепочками, удастся подействовать на причину патологических изменений. Однако после того как было установлено, что у больных циррозами печени нарушенное соотношение между ароматическими аминокислотами и аминокислотами с разветвленными цепочками существует независимо от наличия или отсутствия ПСЭ, этот метод лечения утратил свое значение. Только в одной работе удалось отметить улучшение состояния сознания больных, а также снижение летальности (табл. 121). Исследования у больных хронической энцефалопатией (4 работы), а также при субклинической

Таблица 120

Гипотезы патогенеза печеночной энцефалопатии

-
- Эндогенные нейротоксины (аммиак, жирные кислоты, фенол, меркаптан)
 - «Неправильные нейротрансмиттеры» (октопамин)
 - Изменение нормальных нейротрансмиттеров и их рецепторов (ГАВА, серотонин). «Повышенная чувствительность рецепторов ГАВА-бензодиазепина»
-

Лечение острой печеночной энцефалопатии. Проспективные рандомизированные исследования с внутривенным вливанием растворов, содержащих аминокислоты с разветвленными цепочками

Работы	Число больных (n)	Летальность (в %)		Частота улучшения состояния сознания (в %)	
		ВСАА	Контрольная группа	ВСАА	Контрольная группа
Rossi— Fanelli и соавт.	34	24	41	70	47
Wagen и соавт.	50	40	20	56	48
Cerrau и соавт.	59	17*	55	77*	45
Fiaccadori и соавт.	48	0	0	94–100*	62
Michel и соавт.	70	19	21	33	29
Strauss и соавт.	29	12	12	87	87
Glud и соавт.	20	20	10	70	60

* $p < 0,05$; ВСАА — аминокислоты с разветвленными цепочками

форме энцефалопатии (2 работы) дали различные результаты. Результаты двух мета-аналитических исследований применения аминокислот с разветвленными цепочками нужно оценивать с большой осторожностью, учитывая значительные различия в подборе пациентов, проведении работы и причинах развития ПСЭ. Несмотря на то, что с помощью соответствующих растворов можно восстановить нарушенное соотношение указанных аминокислот, нет данных о большей эффективности этого метода лечения по сравнению со стандартной терапией. Мы ограничиваем применение этого очень дорогостоящего препарата немногочисленными случаями ПСЭ, когда больные, несмотря на интенсивное лечение, проводимое в течение 72 ч, не могут принимать пищу. Сообщалось о применении подобных растворов у больных с хроническими заболеваниями печени, не имеющих проявлений печеночной энцефалопатии. Целесообразность применения указанных препаратов вместо обычных растворов аминокислот не установлена.

Возможно ли применение кетоаналогов аминокислот с разветвленными цепочками?

Кетоаналоги большинства эссенциальных аминокислот могут найти терапевтическое применение как предшественники эссенциальных аминокислот, не содержащие азота, при лечении синдромов гипераммониемии.

Суть подобного метода лечения сводится к снижению концентрации аммиака и одновременному синтезу эссенциальных аминокислот. Первоначальные неконтролируемые попытки применения данных препаратов у больных ПСЭ оказались эффективными в плане улучшения состояния сознания. Одновременно наблюдалось и умеренное уменьшение концентрации аммиака в артериальной крови. Однако контролируемые исследования, проведенные у больных хронической ПСЭ, не подтвердили достоверного клинического улучшения при применении кетоаналогов.

Целесообразно ли применение антагонистов бензодиазепаина в лечении печеночной энцефалопатии?

В отличие от всех других методов лечения при применении антагонистов бензодиазепаина (флумазенил) можно добиться быстрого улучшения состояния больных ПСЭ. Однако период полураспада данного препарата очень короткий, поэтому признаки ПСЭ часто незамедлительно рецидивируют. Желательно создание новых антагонистов бензодиазепаина с более длительным периодом полураспада. При применении препарата при 20 эпизодах ПСЭ у 17 пациентов с острым или хроническим поражением печени в 12 случаях под действием флумазенила, как правило, быстро улучшалось состояние сознания. Однако после окончания терапии в 75% случаев достигнутая положительная динамика исчезла. Согласно имеющимся в настоящее время скудным данным кратковременный благоприятный эффект антагонистов бензодиазепаина отмечается скорее всего только у больных ПСЭ, связанной с приемом диазепаина.

Возможна ли терапия бензоатом натрия?

В неконтролируемых исследованиях бензоат натрия применяли в качестве нового препарата при лечении хронической ПСЭ. Этот метод терапии основывается на результатах лечения больных с врожденными дефектами ферментов синтеза мочевины, у которых применение бензоата натрия может привести к существенному улучшению клинического течения и выживаемости. Первое двойное слепое перекрестное исследование, проведенное у 8 взрослых больных циррозом печени и стабильной хронической ПСЭ, показало, что у 6 из них церебральные функции улучшились или оставались такими же, как при применении обычной медикаментозной терапии. Индийское исследование, в котором применяли бензоат натрия в дозе 5 г при острой ПСЭ, подтвердило эффективность этого (дешевого) препарата, не уступающую таковой при использовании лактулезы. Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование показало клиническое улучшение у 80% больных, получавших бензоат натрия, и у 81% пациентов, получавших лактулезу.

При использовании бензоата натрия аммиак, связанный в виде гиппуровой кислоты, может обезвреживаться и выводиться с мочой в обход нарушенного печеночного цикла синтеза мочевины. Заклучая этот раздел, можно сказать, что бензоат натрия представляет собой новый дешевый препарат, эффективность которого идентична таковой лактулезы. Этот препарат почти лишен побочных свойств и может использоваться в лечении острой фазы ПСЭ.

Когда и в какой последовательности мы должны использовать при лечении больных латентной, острой или хронической ПСЭ имеющиеся в нашем распоряжении общие и специальные методы терапии?

Практическое применение различных методов лечения представлено в табл. 122 и 123.

14.2.3. ПРОФИЛАКТИКА

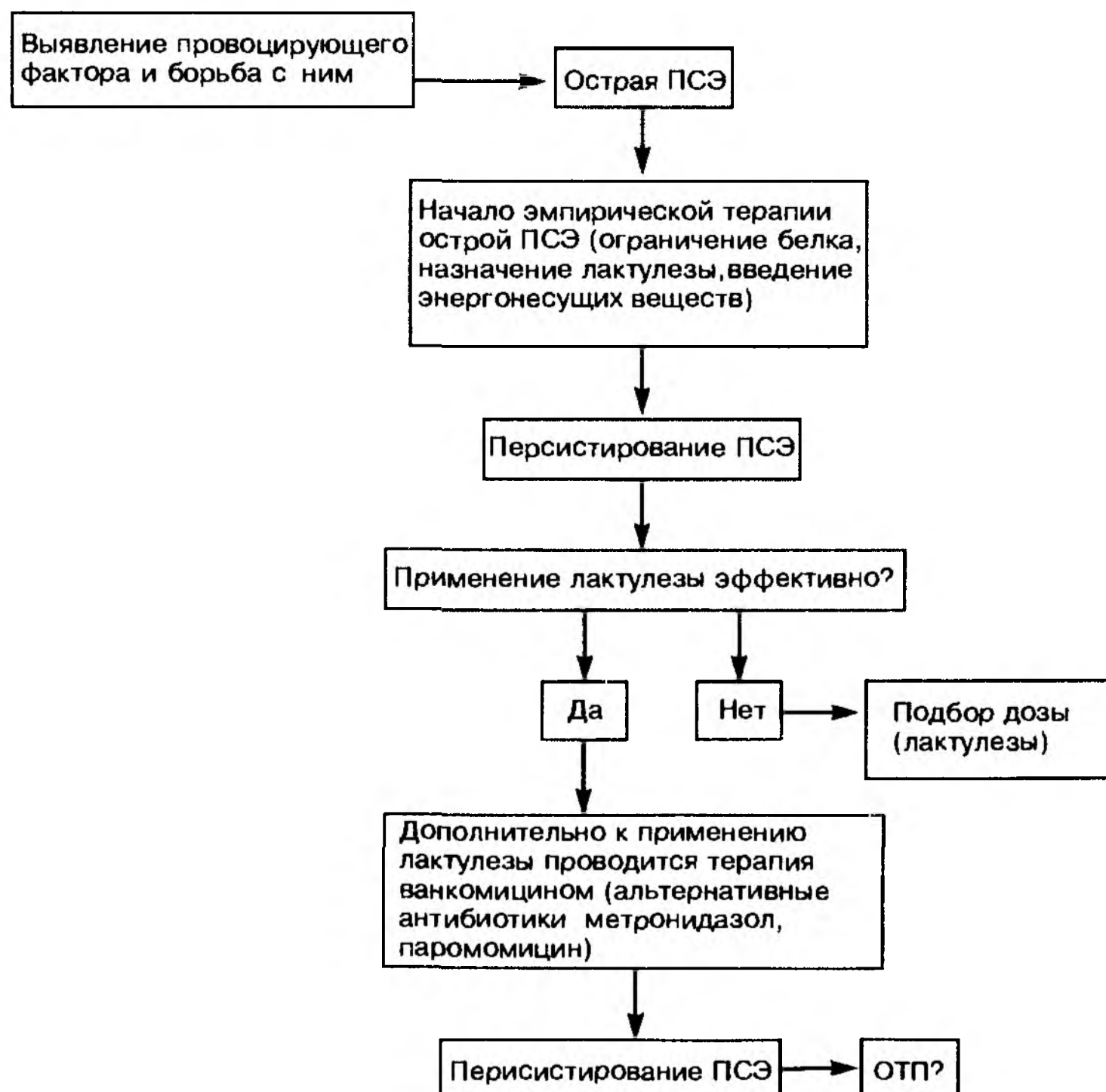
Профилактика острой ПСЭ у больного циррозом печени предполагает прежде всего установление индивидуально переносимого количества белка. Нормальный азотистый баланс достигается при потреблении минимум 50 г белка в день.

Больные циррозом печени класса С по Чайльду иногда переносят значительно меньшее количество белка. В таких случаях целесообразно заменить животный белок растительным, назначить дополнительно лактулезу или заместительный прием внутрь аминокислот с разветвленными цепочками.

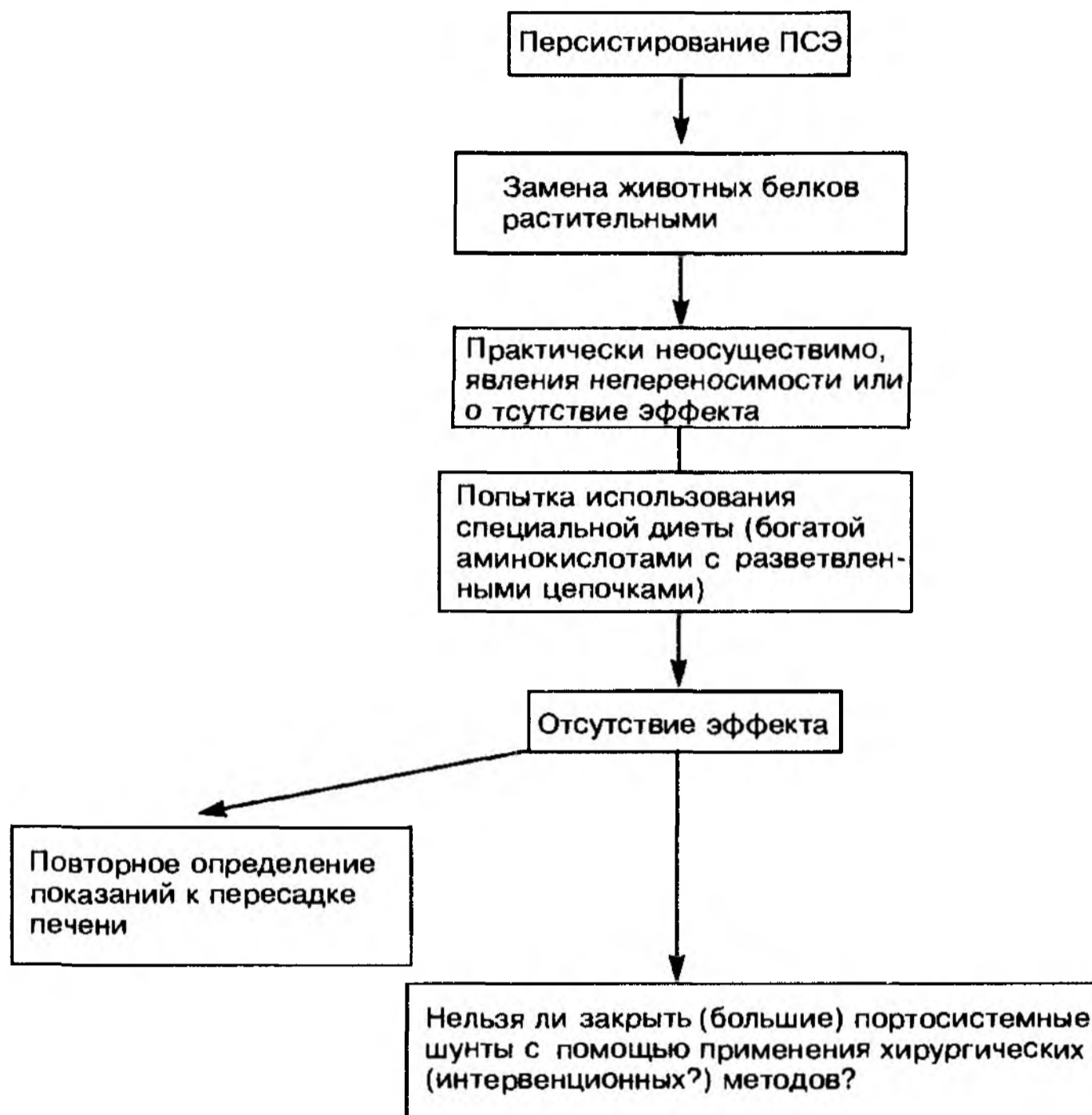
Профилактика ПСЭ включает в себя также очень осторожное применение седативных препаратов, особенно барбитуратов и производных бензодиазепина. То же относится и к использованию диуретиков. Врач должен

Таблица 122

Алгоритм лечения ПСЭ I степени



Алгоритм лечения ПСЭ II степени



всегда стараться обойтись возможно более низкими дозами. Нередко ПСЭ провоцируется кровотечениями из варикозных вен и инфекционными заболеваниями. Это означает, что в случае развития у больного циррозом печени инфекционного заблуждения необходимо быстро начинать интенсивную антибиотикотерапию. При лечении кровотечений из варикозных вен пищевода также не следует забывать о необходимости одновременного проведения профилактической терапии ПСЭ.

14.2.4. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Диагноз печеночной комы (печеночная энцефалопатия, ПСЭ) на ранних стадиях может быть достаточно трудным. Латентные, субклинические формы печеночной энцефалопатии, которые встречаются у многих пациентов с циррозом печени, нередко просматриваются. Снижение концентрации внимания, в более позднем периоде — летаргия и дезориентация, наконец, гиперсомния и кома создают основу для диагностики и дифференциальной диагностики.

Типичный «порхающий тремор» появляется только при выраженных стадиях комы и ослабевает на стадии глубокой комы (IV степень).

Лечение ПСЭ строится по ступенчатому принципу.

При латентной ПСЭ рекомендуют молочно-растительную диету и прием лактулезы в дозе, обеспечивающей регулярный (2 раза в сутки) стул мягкой консистенции.

При острой ПСЭ необходимо, по возможности, быстро и целенаправленно найти и устранить провоцирующие факторы (прием седативных препаратов и диуретиков, кровотечение из варикозных вен пищевода, инфекционные заболевания, запоры). В дальнейшем наиболее эффективным методом лечения на острой стадии ПСЭ является одна или несколько высоких клизм с лактулезой, а также дополнительное назначение лактулезы внутрь. В редких случаях при острой ПСЭ может обсуждаться вопрос о комбинированном применении лактулезы и антибиотиков (паромомицин, неомицин, метронидазол, ванкомицин)

Диуретические препараты и седативные средства следует отменить. Больным, находящимся в бессознательном состоянии, показано проведение инфузионной терапии растворами с высокой концентрацией глюкозы. Растворы белка, богатые аминокислотами с разветвленными цепочками, обычно для лечения не используются. Их применение в острой фазе ПСЭ представляется излишним. Когда больной приходит в сознание, возобновляется прием белка с пищей. Начинают с 20–30 г белка в сутки в несколько приемов. В дальнейшем содержание белка в пищевом рационе повышают каждые 5 дней на 10 г (под контролем возможного возникновения клинических проявлений ПСЭ), доводя его до 50 г/сут. Если больной, как это часто бывает, хорошо переносит большее количество белка, то лучше скорее разрешать ему прием большего количества белка, нежели ограничивать его потребление. Максимально можно рекомендовать до 60–80 г белка в сутки. В случаях острой печеночной энцефалопатии при фульминантной печеночной недостаточности, нередко осложняющихся отеком головного мозга, необходимо применение специальных методов лечения вплоть до экстренной трансплантации печени (см. главу «Фульминантный гепатит»).

При лечении больных *хронической* ПСЭ можно пользоваться следующими установками. Выясняют то количество белка, которое хорошо переносится данным пациентом. Нужно стремиться к тому, чтобы потребление белка составляло 50 г/сут. Если белок животного происхождения плохо переносится больным, то его можно заменить растительными белками. Весь суточный рацион должен быть распределен на несколько небольших приемов пищи.

Необходимо длительное применение лактулезы. Кристаллическая лактулеза имеет более приятный вкус и, по-видимому, лучше переносится больными. Доза должна быть подобрана таким образом, чтобы обеспечивался регулярный (2–3 раза в день) стул мягкой консистенции. Следует избегать назначения седативных препаратов и диуретиков. Большое внимание нужно уделять превентивному устранению факторов, провоцирующих ПСЭ. Повторное склерозирование варикозных вен пищевода может предупредить рецидивы кровотечения из варикозных вен и тем самым предотвратить повторные эпизоды ПСЭ.

При повторном ухудшении течения ПСЭ поступают так же, как и в случаях острой печеночной энцефалопатии. У этих больных нужно ставить вопрос о трансплантации печени.

Относительно новым методом лечения является применение бензоата натрия, который по эффективности не уступает лактулезе. Напротив, применение антагонистов бензодиазепаина целесообразно лишь у тех больных, которые раньше (иногда несколько недель назад!), например, при эндоскопическом исследовании, получали бензодиазепин. Применение препаратов этой группы в остальных случаях пока остается на стадии экспериментальных исследований.

14.3. АСЦИТ И ОСЛОЖНЕНИЯ АСЦИТА

14.3.1. ПАТОГЕНЕЗ

Понимание патофизиологии возникновения асцита при циррозе печени существенно облегчает проведение терапевтических мероприятий. Под этим углом зрения мы изложим механизмы образования асцита у больных циррозом печени.

Важную роль в развитии асцита при заболеваниях печени играют гемодинамические и метаболические факторы, которые начинают действовать на фоне морфологической перестройки печени (рис. 77).

Еще в 40-х годах было отмечено, что у больных циррозом печени, несмотря на потребление даже большого количества поваренной соли, выделение натрия с мочой резко снижено. В моче некоторых больных с декомпенсированным циррозом печени и асцитом в моче почти полностью отсутствует натрий. По современным представлениям увеличенная задержка натрия почками играет центральную роль в происхождении асцита, причем для объяснения этого феномена предложено несколько гипотез. Эти

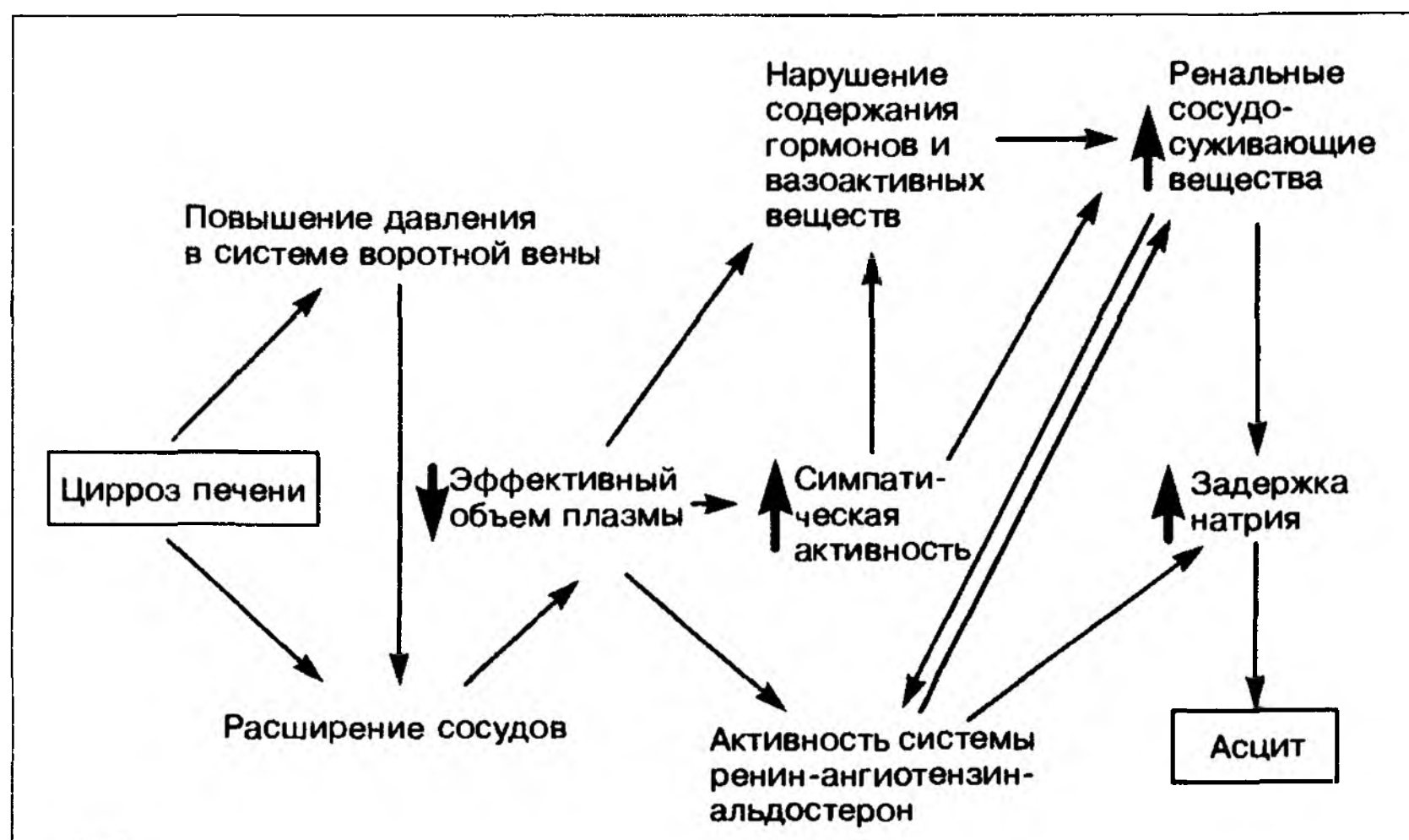


Рис. 77. Патогенез портального асцита при циррозе печени (по Gentilini и соавт., 1991)

гипотезы, рассмотренные во временной последовательности, позволяют в значительной мере понять развитие асцита при циррозах печени.

Результаты многочисленных исследований указывают на то, что печень сама является местом образования асцита. Уже в 1954 г. американские авторы смогли собрать асцитическую жидкость в целлофановые мешочки непосредственно с поверхности печени, тогда как с поверхности других органов этого сделать не удалось. Гепатологам старшего поколения хорошо знакома лапароскопическая картина «плачущей печени» с бесчисленными лимфатическими кистами и выделяющейся по каплям лимфой. Стенки синусоидов печени по сравнению со стенками капилляров имеют очень много отверстий. Наконец, развитие асцита весьма необычно при внепеченочной портальной гипертензии. Экспериментальная перевязка печеночных вен или надпеченочной V. cava приводила к быстрому возникновению асцита, а при перевязке воротной вены асцит не развивался. Кроме того, уже в 50-е годы были получены успешные результаты лечения резистентного асцита с помощью наложения портокавального шунта. В эпоху имплантации TIPS с целью лечения асцита об этом интересном факте часто забывают!

Можно сделать заключение, что центральную роль в патогенезе асцита играют гормональные и гемодинамические факторы. В настоящее время существуют 3 гипотезы, в которых предпринимаются попытки связать между собой множество отдельных факторов.

Традиционно развитие асцита при циррозе печени рассматривается как причинный фактор задержки натрия и воды почками (гипотеза «недостаточного наполнения») или, наоборот, нарушение функции почек в результате гепаторенального рефлекса выдвигается как причина асцита (гипотеза «переполнения»). Фактически многочисленные гемодинамические и гормональные изменения хорошо укладываются в первоначальную концепцию о сниженном наполнении сосудистой системы (гипотеза «недостаточности наполнения»). Правда, эти изменения наблюдаются, как правило, до возникновения асцита. В настоящее время исходят из того, что изменения, обнаруживаемые при портальном асците в клинических и экспериментальных исследованиях, лучше всего объясняются с помощью третьей гипотезы — гипотезы о периферической артериальной вазодилатации (гипотеза «вазодилатации»). Эта гипотеза считает сниженное наполнение сосудистого русла в органах брюшной полости первичным звеном в возникновении портального асцита. Однако в отличие от гипотезы «недостаточного наполнения» снижение объема жидкости в интравазальном пространстве рассматривается не как абсолютное, а как относительное, связанное с неадекватной дилатацией артериальных сосудов, обусловленной, по-видимому, вазоактивными веществами, которые недостаточно инактивируются при нарушении метаболизма в печени. Когда снижается внутрисосудистое давление, включаются компенсаторные механизмы, выражающиеся в повышении концентрации ренина, альдостерона, норадреналина и вазопресина, а также в увеличении сердечного выброса. Сужение сосудов почек, сопровождающееся задержкой натрия и воды, может, таким образом, рассматриваться как компенсаторный процесс.

Согласно гипотезе вазодилатации, при нарастающем ухудшении функции печени (декомпенсированный цирроз печени) усиливающаяся артериальная вазодилатация, несмотря на значительно увеличенную концентрацию гормонов и повышенную адренергическую активность, не может компенсировать имеющиеся нарушения. Кроме того, ухудшение функции печени ведет к снижению уровня альбуминов в плазме, а следовательно, и к уменьшению онкотического давления. Вместе с повышением гидростатического давления, обусловленным прогрессирующим циррозом печени, эти изменения приводят в конце концов к выходу жидкости, которая в тех случаях, когда резорбционная способность лимфатической системы оказывается исчерпанной («плачущая печень»), и создает картину асцита. В отличие от принятой раньше точки зрения, имеющийся при циррозе печени гиперальдостеронизм нужно, скорее, рассматривать как дополнительный феномен при периферической вазодилатации, появляющийся на далеко зашедших стадиях поражения печени.

Другим патофизиологически важным аспектом, который часто неправильно оценивается в клинике и, соответственно, недостаточно учитывается при проведении лечения, является гипонатриемия у больных на далеко зашедших стадиях цирроза печени. Последние исследования выявили признаки повышенной активности антидиуретического гормона (АДГ). Поскольку при сохраненной осмотической регуляции гипонатриемия способствует подавлению выработки АДГ, можно исходить из неосмотической стимуляции выработки АДГ, обусловленной (относительно) сниженным эффективным внутрисосудистым объемом. Объясняется ли эта неосмотическая стимуляция секреции АДГ при выраженной периферической вазодилатации нарушенной функцией осморорецепторов печени, пока окончательно не установлено. Замедление метаболизма АДГ в печени представляется маловероятным.

При оценке роли патологически повышенной секреции АДГ в возникновении гипонатриемии у больных циррозом печени представляет интерес «естественный эксперимент»: у больных циррозом печени в сочетании с несхарным диабетом центрального генеза (отсутствие АДГ) гипонатриемии не отмечается.

Другим важным патофизиологическим аспектом, имеющим значение для адекватной терапии, является оптимальное удаление жидкости и натрия без уменьшения внутрисосудистого объема. Исследования, проведенные в начале 70-х годов, показали, что больной с асцитом и отеками без опасности недостаточности внутрисосудистого объема может терять не более 1 кг массы тела в день. Если, однако, у пациента есть только цирроз печени и асцит без периферических отеков, то реабсорбция асцитической жидкости лимитирует скорость ее потери. Она колеблется в достаточно широких границах (100—1000 мл/сут), составляя в среднем 300—500 мл в день.

14.3 2. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Большое скопление жидкости в брюшной полости можно обнаружить с помощью перкуссии, выявляющей типичное притупление в боковых отделах живота. Асцитическую жидкость объемом менее 2 л (особенно у больных

с ожирением) определить клиническими методами не удастся. В таких случаях можно обнаружить асцит с помощью ультразвукового исследования. Минимальное количество жидкости, которое выявляется указанным методом, составляет около 200 мл.

У больных с асцитом ультрасонография в ряде случаев позволяет установить заболевание, послужившее причиной его развития (цирроз печени, опухолевые изменения и др.). Однако уже здесь следует подчеркнуть, что дифференцировать специфические формы асцита с помощью непрямых методов исследования не удастся.

Непосредственно после клинического обнаружения асцита целесообразно проведение диагностического парацентеза. С помощью тонкой иглы берут 50–250 мл асцитической жидкости, которую затем исследуют (рис. 78). Цель такого исследования заключается, с одной стороны, в том, чтобы своевременно выявить больных со спонтанным бактериальным перитонитом (см. ниже), который клинически часто протекает незаметно, и назначить им лечение, а с другой — в том, чтобы дифференцировать асцит, возникающий при доброкачественных заболеваниях и злокачественных поражениях. Такая дифференциальная диагностика имеет значение в отношении не столько лечения, сколько прогноза.

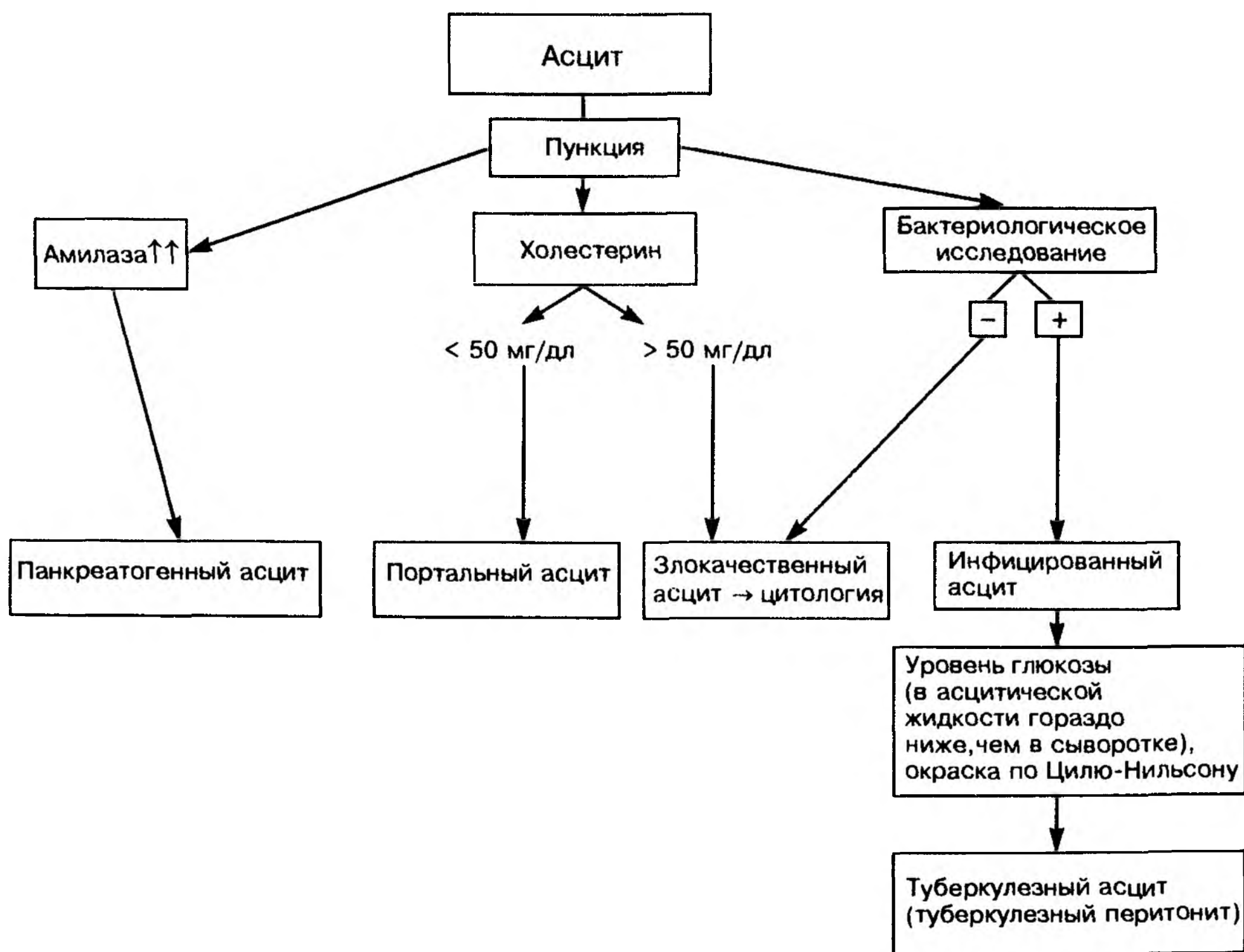


Рис. 78. Выяснение причины асцита

В табл. 124 представлены важнейшие дифференциально-диагностические признаки злокачественного и портального асцита, а также их чувствительность и специфичность.

Для дифференциальной диагностики указанных форм асцита в клинической практике достаточно определения содержания фибронектина или холестерина в асцитической жидкости. Как правило, при подозрении на злокачественную природу асцита проводится дополнительное цитологическое исследование, которое, однако, из-за низкой чувствительности (около 60%) имеет небольшое диагностическое значение.

Как можно исключить спонтанный бактериальный перитонит?

Как уже говорилось, у больного спонтанным бактериальным перитонитом могут полностью отсутствовать клинические симптомы. Однако у 10–27% больных циррозом печени при поступлении в клинику выявляется это опасное для жизни осложнение. Его своевременная диагностика имеет чрезвычайно большое значение. Важную роль здесь играет исследование асцитической жидкости.

Как поступают на практике?

У больных с портальным асцитом количество нейтрофилов не превышает 250 в 1 мм^3 , а у 90% пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом этих клеток больше. Как правило, содержание гранулоцитов оказывается выше 500 в 1 мм^3 .

E.coli, содержащаяся в асцитической жидкости, способна образовывать лактат. В результате возрастает содержание лактата в асцитической жидкости и ее рН падает ниже 7,3.

В подобной ситуации целесообразно ориентироваться на результаты исследования культуры бактерий, полученной из асцитической жидкости.

Таблица 124

Дифференциальная диагностика при асците (по J.Schölmerich: Internist, 28, 1987, 448)

	Злокачественный асцит $x \pm SD$	Портальный асцит $x \pm SD$	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Пограничные показатели
Фибронектин (мг/дл)	$17,4 \pm 6,6$	$0,7 \pm 1,3$	100	96	7,5
Холестерин (мг/дл)	74 ± 26	26 ± 17	90	95	48
Альбумин (г/л)	21 ± 6	7 ± 6	90	87	15
Общий белок	39 ± 15	15 ± 10	84	84	30
ЛДГ (Е/л)	357 ± 329	61 ± 36	64	86	150
Число клеток (в 1 мм^3)	2022 ± 1153	563 ± 406	60	90	1000

Спонтанный бактериальный перитонит представляет собой монобактериальную инфекцию, часто с небольшим числом бактерий. Для выявления возбудителя в высеянной культуре асцитическую жидкость необходимо брать точно так же, как и кровь для бактериологического анализа, т.е. непосредственно у постели больного. Материал, взятый таким образом для бактериологического исследования, во многих случаях позволяет получить положительный результат.

Высокая диагностическая ценность обнаружения полиморфноядерных гранулоцитов в асцитической жидкости (чувствительность 87%, специфичность 95%) обуславливает важную роль этого простого метода исследования в дифференциальной диагностике. В диагностике асцита туберкулезного происхождения исследование асцитической жидкости имеет существенно меньшее значение, чем в диагностике портального, злокачественного и инфицированного асцита. При туберкулезном асците кислотоустойчивые палочки очень редко обнаруживаются в мазке асцитической жидкости, а получить культуру микобактерий туберкулеза удастся лишь в половине случаев. В указанной ситуации полезно определить концентрацию глюкозы в асцитической жидкости, которая оказывается заметно более низкой, чем в плазме. Наконец, специфическая (туберкулезная) природа асцита устанавливается в большом числе случаев лишь при лапароскопическом осмотре брюшины и гистологическом исследовании биоптатов.

14.3.3. ЛЕЧЕНИЕ И ОПАСНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ

Больные циррозом печени с асцитом имеют меньшую продолжительность жизни по сравнению с пациентами без этого осложнения. Кроме того, лечение асцита, особенно если бесконтрольно применяются диуретики, таит в себе опасности для больных. Это означает, что лечение асцита должно строиться по ступенчатому принципу. При этом на каждой ступени эффективность лечения, а в равной мере и связанные с ним опасности, возрастают.

Это означает также, что на каждой ступени лечения необходимо запастись терпением, выждать некоторое время и только потом думать о переходе на новую, более агрессивную ступень терапии.

Принципом лечения может служить девиз: «Поспешай медленно». Он подразумевает, что во всех случаях нужно сначала попытаться обойтись минимальными дозами диуретиков, которые оказываются эффективными.

Цель терапии заключается в борьбе с положительным балансом натрия, медленном (и потому не сопровождающимся осложнениями) устранении асцита и, образно выражаясь, в «исправлении в почках того, что уже давно потеряно в печени» [Х.Конн (Н.Сопп)].

При применении ступенчатого принципа нужно различать базисную и диуретическую терапию. Основываясь на этих позициях, мы остановимся на лечении портального асцита. Вопросы лечения злокачественного, панкреатогенного и туберкулезного асцита не рассматриваются.

А) БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

Мероприятия, проводимые в рамках базисной терапии, включают в себя постельный режим, уменьшение потребления поваренной соли и ограничение приема жидкости (табл. 125).

В чем смысл ограничения натрия?

У больных с асцитом обнаруживается положительный баланс натрия в организме, хотя концентрация натрия в сыворотке (как отражение «гипонатриемии разведения») у многих больных может быть заметно сниженной (120–130 ммоль/л).

У многих пациентов с асцитом отмечается низкая экскреция натрия. У больных на далеко зашедших стадиях цирроза печени с асцитом натрий в моче почти полностью отсутствует!

Это очень хорошо отражает главную проблему, связанную с лечением асцита.

Чтобы замедлить или полностью остановить развитие асцита, чисто теоретически поступление натрия с пищей не должно превышать потерю натрия с мочой. Это означает, что у многих больных, потребляющих 10 мэкв натрия в день, уже достигается граница толерантности. В таких случаях ограничение потребления натрия 250 мг поваренной соли (это соответствует 11 мэкв в день) было бы единственно правильным решением еще и потому, что каждый грамм натрия, принятый «сверх нормы», задерживает, как известно, примерно 250–300 мл воды.

Понятно, однако, что теоретическое требование строгого ограничения натрия сталкивается с реальной жизнью. Даже компромисс, предполагающий ограничение поваренной соли до 3 г в день, тяжело переносится больными (в плане вкусовых качеств пищи), если вообще переносится. Практически мы назначаем диету со строгим ограничением натрия на начальном этапе лечения в клинике. Если диурез нормализуется (и, соответственно, достигается требуемый гомеостаз натрия), то мы после выписки рекомендуем больным продолжение диетотерапии с ограничением поваренной соли.

Практический врач должен знать содержание натрия в отдельных продуктах питания (табл. 126), а также помнить, что многие лекарственные препараты, особенно пенициллин, часто назначаемые антациды и человеческий альбумин, содержат значительное количество натрия. Не каждому известно, что шоколад и минеральная вода имеют натрий в высокой концентрации.

Таблица 125

Общие лечебные мероприятия у больных декомпенсированным циррозом печени, имеющих асцит,

-
- Постельный режим
 - Ограничение натрия (примерно 3 г в день)
 - Ограничение жидкости (750–1000 мл/сут) при гипонатриемии < 130 мэкв/л
 - Заместительная терапия калием (60–80–100 мэкв хлорида калия в день)
-

Продукты питания, богатые натрием

Сыр	Бри, камамбер, сыр с шампиньонами, плавленый сыр
Продукты из зерна	Крендели, соленая соломка, кукурузные хлопья
Мясные продукты	Окорок, сало, салями, консервированное мясо, соленая и малосольная сельдь, икра

Ограничение потребления жидкости. Больные с асцитом жалуются на уменьшение количества выделяемой мочи. С позиций патофизиологии уменьшение экскреции воды можно объяснить повышением выработки АДГ. Возникает уже описанная выше «гипонатриемия разведения» (натрия в сыворотке меньше 125 мэкв/л), которая ведет к появлению у некоторых больных неврологических симптомов, нередко смешиваемых с симптомами портосистемной энцефалопатии.

Принципиальную необходимость ограничения жидкости у больных с выраженным асцитом признают не все авторы.

Мы придерживаемся этой рекомендации в случае падения концентрации натрия ниже 130 мэкв/л (т.е. при признаках нарушения экскреции воды) и, естественно, при лечении тех больных, масса тела которых при ежедневном взвешивании увеличивается, несмотря на ограничение натрия в пище.

Какими должны быть практические действия?

Дисциплина, необходимая для употребления (не очень вкусной) пищи, содержащей мало поваренной соли, а также для уменьшения приема жидкости (да еще и не содержащей алкоголя!), многим больным дается нелегко.

В таких случаях важно найти разумный компромисс, который при сопоставлении необходимости ограничения поваренной соли и жидкости сделает более важным уменьшение содержания поваренной соли в пище.

Здесь следует указать на частую ошибку, которая допускается врачами при проведении базисной терапии у больных с асцитом: при обнаружении сниженного уровня натрия в сыворотке крови больному с целью восстановления нормальной концентрации натрия рекомендуют прием поваренной соли.

Можно с уверенностью предсказать результат: концентрация натрия в сыворотке возрастет очень мало, а асцит, напротив, увеличится очень значительно. В указанной ситуации, связанной со снижением уровня натрия в сыворотке, следует рекомендовать ограничение потребления жидкости. Хлорид натрия не показан, поскольку общее содержание натрия в организме и так значительно повышено. Как уже говорилось, в таких случаях количество жидкости, принимаемой больными без лихорадки, ограничивается до 750–1000 мл в день.

Целесообразность назначения постельного режима основывается на том, что горизонтальное положение влияет на выработку ренина-ангиотензина и тонус симпатической нервной системы. Вертикальное положение ведет к

стимуляции симпатической нервной системы, уменьшению гломерулярной фильтрации и увеличению абсорбции натрия в канальцах.

Как контролировать эффективность базисной терапии?

Начальный эффект общих мероприятий можно адекватно оценить нередко только после 4-го дня лечения. Больного ежедневно взвешивают, измеряют его диурез. Примерно у 10–20% пациентов уже в результате общих мероприятий восстанавливается удовлетворительный спонтанный диурез. При таком способе лечения можно избежать нежелательных нарушений функции почек и электролитных сдвигов, свойственных терапии диуретиками.

Только если через 4 дня не удастся достичь потери массы тела (не менее 1,2 кг), осторожно приступают к лечению диуретическими препаратами.

Б) ЛЕЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Терапия диуретиками также проводится по ступенчатому принципу (табл. 127). Ее можно начинать только тогда, когда нет тяжелых электролитных сдвигов и нарушений функции почек. Цель диуретической терапии портального асцита заключается в подавлении факторов, вызывающих задержку натрия, и повышении, таким образом, экскреции натрия и воды. Из множества диуретических препаратов в лечении больных с асцитом особенно хорошо зарекомендовали себя 2 группы диуретиков.

Фуросемид — одно из торговых названий препарата «лазикс» — или торасемид (Torasemid) — одно из торговых названий препарата «унат» (Upat) — тормозит всасывание натрия и хлоридов в восходящем колене

Таблица 127

Ступенчатая терапия асцита

Базисная терапия	Постельный режим, Ограничение жидкости при гипонатриемии Ограничение поваренной соли (3 г в день) Возможна заместительная терапия препаратами калия
Диуретическая терапия	(в дополнение к базисной терапии)
1-я ступень	150 мг спиронолактона в сутки
2-я ступень	300–400 мг спиронолактона в сутки
3-я ступень	Дополнительно 40–80 мг фуросемида в сутки (или торасемид)
4-я ступень	Дозы фуросемида повышаются (до 120 мг/сут) (торасемид)
5-я ступень	Возможность применения альтернативных методов лечения (парацентез, TIPS, трансплантация печени)

Монотерапия фуросемидом (торасемидом) больным с циррозом печени и асцитом не показана из-за имеющихся у них патофизиологических изменений. Переход к следующей, более высокой ступени терапии целесообразен только тогда, когда потеря массы тела на фоне лечения составляет менее 1,5 кг за 4 дня

петли Генле. Спиринолактон [торговые названия препаратов «озирол» (Osyrol), «альдактон» (Aldacton)], являясь антагонистом эндогенного альдостерона, угнетает всасывание натрия в собирательных трубочках.

Рациональный принцип диуретической терапии у больных циррозом печени с асцитом заключается в применении спинолактона, который назначается в виде монотерапии или в комбинации с петлевыми диуретиками, например, с фуросемидом или торасемидом. Последний имеет больший период полураспада по сравнению с фуросемидом, что обуславливает более плавный и продолжительный диурез.

Необходимо хорошо знать механизм действия и побочные эффекты некоторых диуретических лекарственных средств, чтобы целенаправленно применять их в лечении больных декомпенсированным циррозом печени с асцитом.

В табл. 127 показано, что диуретическая терапия начинается с небольших доз спинолактона. Спиринолактон сравнительно слабый диуретик, поэтому мы используем его на начальных этапах терапии. Целесообразность его назначения связана еще и с тем, что фармакокинетика спинолактона в отличие от фармакокинетики петлевых диуретиков не изменяется при циррозе печени.

Доза спинолактона, необходимая для получения диуретического эффекта, зависит от концентрации альдостерона в плазме. Это означает, что в отдельных случаях для достижения диуретического эффекта могут потребоваться дозы 300–400 мг/сут.

Мы считаем спинолактон диуретиком первого выбора в лечении больных с портальным асцитом. Решающее преимущество этого препарата заключается не только в его постепенно развивающемся («мягком») диуретическом действии, но и в том, что антагонисты альдостерона благоприятно влияют на гипокалиемию, имеющуюся у большинства пациентов.

Относительный недостаток данного препарата связан с поздним возникновением диуретического эффекта (через 48–72 ч), а также с возможностью очень выраженного снижения концентрации натрия в сыворотке, что иногда требует прекращения лечения или, по крайней мере, уменьшения дозы. Монотерапия фуросемидом (торасемидом) больным циррозом печени с асцитом не показана в связи с имеющимися у них патофизиологическими изменениями (см. ниже).

Как часто монотерапия спинолактоном оказывается эффективной у больных циррозом печени?

Сравнительно немногочисленные контролируемые клинические исследования, посвященные оценке эффективности диуретиков, в том числе и спинолактона, показывают, что монотерапия спинолактоном вызывает удовлетворительный диурез в 50–90% случаев. При применении препарата в дозе 150–300 мг/сут хороший диурез был отмечен у 18 из 19 пациентов; при проведении монотерапии фуросемидом (в дозе 80–160 мг/сут) такой эффект был достигнут у 11 из 21 больного.

Как осуществляется контроль диуретической терапии и какие осложнения могут возникнуть в ходе ее проведения?

Диуретики небезопасны! Уже в 60-е годы при анализе результатов диуретической терапии у 112 больных циррозом печени было отмечено, что в ходе лечения в трети случаев возникает азотемия, более чем у четверти пациентов наблюдаются признаки энцефалопатии, у 41% больных развивается гипонатриемия и у 38% — гипокалиемия!

Гепаторенальный синдром нередко возникает в результате слишком массивной диуретической терапии и неконтролируемого диуреза.

Чтобы избежать этого опасного для жизни осложнения, нужно дать соответствующее патофизиологическое обоснование понятию «контролируемый диурез».

Диуретики ведут в уменьшению объема плазмы. Этому соответствует потеря жидкости с мочой. Объем плазмы восполняется, поскольку жидкость переходит из интерстициальной ткани (отеки) и брюшной полости (асцит) в кровеносное русло. В результате ступенчатым образом все время устанавливается новое равновесие.

Однако слишком высокие дозы диуретиков могут легко привести к тому, что объем жидкости, теряемой с мочой, не будет восполняться в результате возврата жидкости из интерстициальной ткани и брюшной полости. Это приведет к последовательному снижению объема плазмы, в результате чего возникнут опасные нарушения функции почек как отражение дефицита объема плазмы.

С учетом этого обстоятельства уже приводившееся выше требование (см. раздел о патогенезе) о том, что больной с асцитом и отеками должен терять не более 1 кг массы тела в день (а больной с асцитом, но без отеков — не более 500 г), имеет большое практическое значение. Если пациент выделяет большой объем жидкости, а врач в ответ на снижение диуреза, не зная патофизиологических взаимосвязей, повышает дозы диуретических препаратов, то путь к развитию почечной недостаточности можно считать открытым!

Единственной оправданной мерой в такой ситуации является немедленная отмена всех диуретиков, приводящая к восполнению внутрисосудистого объема.

В) АСЦИТ, «РЕФРАКТЕРНЫЙ К ЛЕЧЕНИЮ»

Термины «рефрактерный к лечению асцит» или «резистентный к диуретикам асцит» применяются тогда, когда, несмотря на терапию, проводимую по всем правилам, масса тела не снижается или когда после первоначального хорошего диуретического эффекта дальнейшего уменьшения асцита не происходит.

Истинный резистентный к терапии асцит встречается редко, составляя лишь 5% всех случаев асцита! Значительно чаще бывает мнимая рефрактерность к лечению. В подобных ситуациях необходимы целенаправленный поиск причин и их последующее устранение. Если причины устраняются, то можно предпринять повторную попытку назначения диуретиков. Если диуретическая терапия, проводимая как минимум в течение 4 нед, оказывается неэффективной и исключаются все причины, способные вызвать мнимую рефрактерность к лечению (табл. 128), можно говорить о действительно рефрактерном асците.

Причины возникновения асцита, рефрактерного к лечению

- 1 Слишком большое поступление натрия (с пищей, лекарственными препаратами)
- 2 Отсутствие ограничения приема жидкости при гипонатриемии
- 3 Нарушение функции почек
Быть осторожным при применении индометацина, аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, метоклопрамида
- 4 Происхождение асцита не связано с заболеваниями печени (злокачественный асцит, воспалительный асцит)

При этом можно принципиально обсуждать применение парацентеза, имплантацию TIPS, трансплантацию печени.

В течение нескольких столетий **парацентез** оставался единственной возможностью лечения асцита у больных с циррозом печени. Попутно заметим, что Бетховен перенес множество таких манипуляций (с известной долей уверенности можно утверждать, что среди них был и эпизод, связанный с бактериальным перитонитом!). Однако после введения в клиническую практику современных эффективных диуретиков этот метод стали применять все реже и реже. Кроме того, серьезную опасность представляют возможные последствия данного вмешательства: почечная недостаточность, электролитные нарушения, печеночная энцефалопатия.

В настоящее время парацентез переживает эпоху возрождения. В последние 5 лет были опубликованы 3 контролируемых исследования его эффективности. В первом исследовании у 117 больных сравнивалась терапевтическая эффективность парацентеза (в сочетании с внутривенным введением альбумина) с эффективностью обычной диуретической терапии. Удаляли 4–6 л асцитической жидкости в день, после чего внутривенно вливали 40 г альбумина. Больные контрольной группы получали ежедневно 40–240 мг фуросемида и 100–400 мг спиронолактона.

С помощью парацентеза асцит удалось ликвидировать у 96,5% больных, с помощью обычной диуретической терапии — лишь у 72,7%. Такие побочные явления, как гипонатриемия, нарушение функции почек и портосистемная энцефалопатия, наблюдались у больных, у которых проводили парацентез, существенно реже, чем у получавших диуретическую терапию. Второе контролируемое исследование подтвердило эти данные. Третье рандомизированное исследование, проведенное в Испании, касалось вопроса о заместительном применении альбумина при парацентезе. Результаты этого исследования показывают (табл. 129), что введение альбумина имеет решающее значение для предупреждения гипонатриемии и осложнений со стороны почек. Другое исследование свидетельствует о том же. У 13 больных циррозом печени с напряженным асцитом удаляли 8 л асцитической жидкости без заместительного восполнения объема. В этом исследовании также наблюдались изменения активности ренина, снижение концентрации натрия в сыворотке и нарушение функции почек. Недавно рассматривался вопрос о том, может ли применение доступных по цене плазмозамещающих растворов заменить заместительную терапию дорогостоящими

альбуминами. У 32 больных циррозом печени удаляли 8–9 л асцитической жидкости, 16 больным внутривенно вливали 20% раствор альбумина (из расчета 25 мл на 1 л удаленной асцитической жидкости), 15 пациентов получали синтетический плазмозамещающий 5% раствор гемакцела (Haemassel) в дозе 125 мл на 1 л удаленной асцитической жидкости. В соответствии с периодом полураспада декстран 70 столь же эффективен, как и синтетический плазмозамещающий раствор типа гемакцела. Значение периода полураспада этих заместительных препаратов заключается в том, что снижение эффективного внутрисосудистого объема происходит после парацентеза, так что лекарственные препараты с коротким периодом полураспада, например, декстран 40 (период полураспада — 9 ч) в отличие от гемакцела (период полураспада 16 ч), декстрана 70 (24 ч) или альбумина (21 день) в указанной ситуации применяться не могут.

Обобщая имеющиеся данные, можно заключить, что парацентез с последующим вливанием плазмозамещающего раствора или человеческого альбумина представляет собой эффективный метод лечения асцита, рефрактерного к другой терапии.

Применение TIPS при асците, рефрактерном к лечению

Опубликованы результаты первых исследований, свидетельствующие об эффективности имплантации TIPS при асците, действительно резистентном к терапии. Наблюдения, проведенные у 20 пациентов в течение 7 мес, показали, что в 70% случаев удавалось достичь полного исчезновения асцита, в 30% случаев — его уменьшения. У всех этих больных прежде многократно проводился парацентез. Продолжение парацентеза у большинства пациентов было невозможным из-за нарушения электролитного баланса или из-за почечной недостаточности.

Однако последние исследования указывают на то, что имплантация TIPS, как бы хорошо она ни выполнялась опытным специалистом, может быть

Таблица 129

Эффективность парацентеза в лечении асцита* (по P.Gines и соавт.: *Gastroenterology*, 1988, 94, 1493)

	Заместительная терапия альбумином*		
	да (n = 29)	нет (n = 53)	p
Осложнения со стороны почек	0	6	< 0,05
Гипонатриемия	1	9	< 0,05
Энцефалопатия	6	3	недостовверны
Тяжелые инфекции	4	4	недостовверны
Полное исчезновение асцита	50	48	недостовверны
Повторная госпитализация	29	36	недостовверны

* 4–6 л в день (примерно 11 л у каждого больного)

** 40 г альбумина внутривенно после каждого парацентеза

сопряжена со значительными побочными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Гипердинамические нарушения кровообращения у больных циррозом печени усиливаются за счет дополнительного шунтового объема. Некоторые авторы комбинируют имплантацию TIPS с назначением бета-блокаторов.

Будущие исследования у большего числа пациентов покажут, удастся ли при имплантации TIPS избежать побочных явлений, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы.

Трансплантация печени

Возникновение асцита служит серьезным осложнением у больных циррозом печени. В каждом отдельном случае необходимо решить, не является ли развитие этого осложнения показанием к трансплантации печени. В первую очередь это относится, конечно, к циррозу печени неалкогольной природы.

Г) ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

После того как удастся ликвидировать асцит, встает вопрос о длительном лечении. Оно включает в себя диету с ограниченным содержанием натрия. Это означает, что количество поваренной соли при приготовлении пищи в домашних условиях не должно превышать 3 г. Важно обсудить с диетологом практические аспекты приготовления пищи.

При проведении длительной диетотерапии у больных декомпенсированным циррозом печени:

- готовить пищу без добавления поваренной соли!
- убрать соль со стола!
- не пользоваться пекарским порошком!
- не есть выпечку!
- не употреблять более 250 мл молока в день!
- соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, содержащих натрий (антациды)!

В большинстве случаев показано продолжение монотерапии или комбинированной терапии под контролем домашнего врача. Необходимо следить в первую очередь за содержанием электролитов (натрий, калий) и функцией почек (уровень мочевины и креатинина). Больной должен ежедневно самостоятельно взвешиваться и вести график массы тела.

У некоторых пациентов для контроля остаточных явлений асцита после выписки из клиники оказывается достаточной прерывистая терапия с выделением в конце недели дней, свободных от приема препаратов. Сохранение небольшого количества асцитической жидкости оправданно, поскольку у тех больных, у которых асцитическая жидкость удаляется не до «последней капли», функции почек нарушаются существенно реже, чем у пациентов, у которых добиваются полного устранения остаточных явлений асцита.

14.3.4. ОСЛОЖНЕНИЯ АСЦИТА

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Под гепаторенальным синдромом (ГРС) понимают массивную вазоконстрикцию сосудов коркового слоя почек, которая возникает у больных со сниженной функцией печени и сопровождается критическим уменьшением показателей клубочковой фильтрации. О клинических проявлениях ГРС говорят в тех случаях, когда при печеночной недостаточности (обычно ассоциирующейся со значительным асцитом, спленомегалией, варикозным расширением вен и желтухой) выработка мочи снижается менее чем до 100 мл/сут и быстро нарастает уровень креатинина и мочевины в сыворотке.

Патогенез этого осложнения остается не до конца ясным. Как уже упоминалось выше (см. главу «Патогенез»), у больных на далеко зашедших стадиях цирроза печени отмечаются системная вазодилатация и гипердинамические изменения функции сердца. Как уже говорилось, в сильно упрощенном виде задержку натрия и воды можно рассматривать как компенсаторный механизм почек, позволяющий наполнить расширенные артерии. В этой фазе заболевания дилатация сосудов почек уже не является ведущим фактором, а заменяется усилением ишемии почек, которую можно распознать по сильной вазоконстрикции почек. Чем вызывается вазоконстрикция почек, остается недостаточно ясным (эндотоксины? фактор, активирующий тромбоциты? эндотелин-1? эндотелин-3?). Есть указания на то, что печень при ее сниженной функции сама вырабатывает стимулы, способствующие ухудшению функции почек. Почки больного с ГРС, пересаженные человеку со здоровой печенью, функционируют нормально. Обсуждается также снижение содержания простагландинов, оказывающих местное сосудорасширяющее действие. В пользу данной концепции свидетельствует известное наблюдение, согласно которому применение нестероидных противовоспалительных препаратов, тормозящих синтез простагландинов, может вызвать у больных с декомпенсированным циррозом печени развитие ГРС.

Как часто возникает это опасное осложнение и каковы признаки его возможного развития?

Этим вопросам было посвящено исследование, проведенное у 234 больных циррозом печени с асцитом. Вероятность возникновения ГРС через 1 год составляла 18%, через 5 лет — 39%. Было выявлено лишь небольшое число факторов, способных прогнозировать его возможное развитие:

- а) низкая концентрация натрия в сыворотке (< 133 мэкв/л);
- б) высокая активность ренина в плазме (> 3,5 нг/мл);
- в) отсутствие гепатомегалии.

Это клиническое исследование подтвердило точку зрения на ГРС как на крайнее выражение недостаточного наполнения системы артериальных сосудов (следствие дилатации периферических артерий). Это полностью соответствует гипотезе о вазодилатации периферических артерий как причине асцита.

В табл. 130 представлены некоторые причины возникновения данного синдрома. В отдельных случаях общей причиной его развития может служить

уменьшение эффективного объема крови, иногда генез нарушений функции почек остается невыясненным («спонтанный ГРС»).

У больных с ГРС отмечается, как правило, характерная «картина» мочи, очень напоминающая таковую в случаях почечной недостаточности, развившейся как следствие гиповолемии. Диагноз ГРС ставится сначала на основании клинических данных (табл. 131) и подтверждается соответствующими исследованиями мочи.

В отличие от острой почечной недостаточности в мочевом осадке нет выраженных изменений и прежде всего не отмечается цилиндрурия.

В дифференциально-диагностическом и прогностическом отношении необходимо отграничивать ГРС от острой преренальной почечной недостаточности и преренальной азотемии. Для этого нужно провести небольшое число исследований (табл. 132).

Результаты лечения ГРС остаются по-прежнему неудовлетворительными.

Потенциальные возможности лечения заключаются в назначении орнитин-вазопрессина (одно из торговых названий препарата POR 8), восполнении объема плазмы с помощью вливаний растворов альбумина. Назначение внутрь мизопростола, синтетического аналога простагландина E_1 и внутривенное введение простагландина E_2 не оправдали первоначально возлагавшихся на них надежд.

Применение вазоконстрикторного препарата орнитин-вазопрессина для лечения нарушений функции почек, которые сопровождаются выраженной констрикцией почечных сосудов, на первый взгляд непонятно. Правда, в этой специфической ситуации ключевую роль в развитии почечной

Таблица 130

Причины возникновения гепаторенального синдрома

-
- «Спонтанный»
 - Тяжелая прогрессирующая желтуха
 - Повторные пункции при выраженном асците без заместительной терапии альбумином
 - Неадекватное (форсированное) применение диуретиков
-

Таблица 131

Диагностика гепаторенального синдрома

Отношение осмолярности мочи и плазмы	1,10–1,15
Отношение уровня мочевины в моче и плазме	> 20
Экскреция натрия	< 10 мэкв/л
Уровень натрия в сыворотке	< 125 мэкв/л
Повышение уровня креатинина в сыворотке	
Мочевой осадок нехарактерный	
Отсутствие протеинурии, цилиндрурии	
Клинически: печеночная энцефалопатия (75%), массивный асцит, тяжелая желтуха	

Таблица 132

Показатели исследования мочи при подозрении на гепаторенальный синдром

	Острая почечная недостаточность	Преренальная азотемия	Гепаторенальный синдром
Относительная плотность	1010	> 1016	> 1010
Осм. мочи/осм. плазмы	1,0	> 1,8	> 1,0
М. мочи/М. плазмы*	< 5	> 20	> 20
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	> 40	< 20	< 10

* М. мочи — концентрация мочевины в моче

М. плазмы — концентрация мочевины в плазме

недостаточности играет вазодилатация периферических артерий, которая больше всего выражена во внутренних органах. Следовательно, нужно применять препарат, который оказывает основное влияние на сосуды внутренних органов. Этим препаратом как раз и является орнитин-вазопрессин.

Таким образом, благоприятного воздействия на функции почек можно добиться как прямым, так и непрямым путем.

У 11 больных декомпенсированным циррозом печени применялись внутривенные вливания орнипрессина (орнитин-вазопрессина) в течение 4 ч со скоростью 6 МЕ/ч. Гипердинамические нарушения кровообращения почти полностью исчезали, ренальный кровоток возрастал на 44%. Концентрация адреналина и ренина в сыворотке падала.

Эти исследования, проведенные, правда, у небольшого числа пациентов, показали, что при вливаниях орнипрессина больным с ГРС значительно повышенная симпатическая активность с отрицательным влиянием на сосуды почек начинает снижаться. В результате кровь перемещается в сосуды областей, расположенных вне внутренних органов. Клинически на фоне вливаний орнипрессина повышается среднее артериальное давление.

Применение антагонистов фактора, активирующего тромбоциты, находится на стадии экспериментальных исследований.

Прогноз уже развившегося ГРС очень серьезен. Летальность превышает 95%. Продолжительность жизни пациентов невелика. В тех случаях, когда не исключается трансплантация печени, сохраняющая жизнь, на соответствующие подготовительные мероприятия остается очень мало времени (по сравнению, например, с пациентами с фульминантной печеночной недостаточностью).

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ

На далеко зашедших стадиях цирроза печени часто встречается не только спонтанный бактериальный перитонит (СБП), но и другие инфекционные осложнения. Общая частота инфекционных заболеваний у таких пациентов составила, по данным исследований в Южной Америке, 47%. Основное место

среди инфекционных осложнений занимал СБП (31%), далее следовали инфекции мочевых путей (25%) и пневмония (21%). В 72% случаев этиологическим фактором оказывались грамотрицательные бактерии.

Результаты этого исследования вновь подтвердили положение о сниженных защитных способностях у больных на далеко зашедших стадиях цирроза печени и их большой подверженности инфекционным осложнениям.

СБП является частым и в то же время тяжелым осложнением у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Его частота у больных с асцитом составляет около 15%.

Диагностика СБП в классических случаях оказывается несложной. У больных внезапно появляются признаки острого бактериального перитонита, у 30–76% наблюдается лихорадка, у 63–72% — боли в животе, у 46–71% больных — симптомы печеночной энцефалопатии.

Иногда диагностику затрудняет отсутствие абдоминальных симптомов (у 7–33% пациентов с СБП). Это означает, что у каждого больного циррозом печени, поступающего в клинику с асцитом, необходимо проводить диагностический парацентез, помогающий поставить правильный диагноз. У большинства пациентов выявляются монобактериальные инфекции. Более чем у 60% больных бактериальным перитонитом в асцитической жидкости обнаруживаются кишечные грамотрицательные бактерии (более чем в половине случаев выявляется кишечная палочка). Среди 197 больных СБП бактериологическое исследование выявило грамотрицательные бактерии в 76% случаев (*E.coli* — 77%, *Klebsiella pneumoniae* — 55%, *Aeromonas hydrophila* — 27%), грамположительные бактерии — у 21% больных (*Staphylococcus aureus* — 17%, бактерии рода стрептококков, чаще — *Streptococcus pneumoniae* — 13%), анаэробные бактерии (3% случаев).

Лечение СБП должно начинаться очень быстро, поскольку при отсутствии терапии большинство пациентов умирает.

При повышении числа лейкоцитов в асцитической жидкости более 500 в 1 мм^3 и увеличении содержания полиморфноядерных гранулоцитов свыше 50% мы проводим лечение более 5 дней, даже если клинические симптомы заболевания отсутствуют. Не стоит в указанной ситуации дожидаться результатов исследования культуры бактерий асцитической жидкости, поскольку они бывают готовы, как правило, лишь через 24–72 ч. Проведены проспективные исследования применения ряда антибиотиков. Мы избегаем назначения аминогликозидов (из-за возможных нарушений функции почек) и предпочитаем сначала проводить лечение цефалоспорином 3-го поколения, например, цефтриаксоном — одно из торговых названий препарата «роцефин» (Rocephin). Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты — одно из торговых названий препарата «аугментан» (Augmentan) или лечение цефотаксимом — одно из торговых названий препарата «клафоран», возможно, в комбинации с метронидазолом, дает хорошие результаты в 80% случаев при незначительно выраженных побочных эффектах. Контролируемое исследование показало, что лечение цефотаксимом в дозе 2 г 3 раза в день в течение 5 дней было столь же эффективным, как и его применение в течение 10 дней.

Эффект лечения можно сравнительно легко подтвердить уже через 2 дня терапии с помощью определения числа нейтрофилов в асцитической жидкости. При уменьшении содержания нейтрофилов ниже 250 в 1 мм³ лечение можно прекратить.

Если не удастся высеять микроорганизмы и, следовательно, приходится проводить лечение «вслепую», нужно одновременно назначать внутрь норфлоксацин и лактулезу для предотвращения проникновения бактерий из кишечника.

Прогноз и оценка степени риска

Больные, которые перенесли острый эпизод СБП, имеют высокий риск повторного возникновения данного заболевания.

В табл. 133 показано, что больные с содержанием белка в асцитической жидкости и концентрацией билирубина в плазме выше 4 мг/дл имеют высокий риск по рецидиву СБП. Они подлежат тщательному наблюдению. У 69% таких больных в течение года повторно развивается СБП.

Возникает вопрос, может ли профилактика с помощью антибиотиков снизить высокую (38%) летальность в течение 1-го года.

В настоящее время опубликованы данные первого двойного слепого исследования, в котором сравнивались результаты применения норфлоксацина в дозе 400 мг/сут (23 больных) и плацебо (25 пациентов). Больные наблюдались в среднем в течение 7 мес. За время наблюдения СБП развился повторно у 19% больных, получавших антибиотик, и у 77% пациентов, получавших плацебо. У 1 пациента был отмечен побочный эффект антибиотикотерапии, выразившийся в грибковом поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Выживаемость больных в обеих группах не различалась. Авторы сделали вывод, что длительное применение норфлоксацина с целью профилактики СБП, вызываемого грамотрицательными микроорганизмами, оправданно, хотя и не приводит к снижению летальности. Продолжает обсуждаться вопрос о том, целесообразно ли применение в указанных случаях и других антибиотиков, подавляющих патогенную кишечную флору (например, неомицина). В настоящее время получены первые положительные результаты. Длительная терапия показана в первую очередь больным, которым предстоит трансплантация печени.

Таблица 133

Частота развития рецидива спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени (по L.Tito и соавт.: Hepatology, 1988)

Группа риска	Частота рецидива	Показатели выживаемости
Уровень белка в асцитической жидкости < 1 г/дл	43% (6 мес)	38% (1 год)
Уровень билирубина в плазме > 4 мг/дл	69% (1 год)	(2 года)

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что СБП является сравнительно частым осложнением у больных с портальным асцитом и представляет опасность для жизни пациентов. Типичные симптомы бактериального перитонита при этом могут отсутствовать. Наиболее вероятно развитие данного осложнения у больных алкогольным циррозом, а также у пациентов с фульминантным течением острого гепатита. Необычным следует считать возникновение СБП при асците у больных первичным билиарным циррозом печени. Причина таких различий остается неизвестной.

Наиболее частыми возбудителями СБП служат грамотрицательные энтерококки, стрептококки и пневмококки. Напротив, анаэробные микроорганизмы выступают в роли этиологического фактора СБП значительно реже.

Своевременная терапия цефалоспорином спасает жизнь больному, если начинается сразу, т.е. до получения результатов исследования культуры бактерий, посеянной из асцитической жидкости.

14 3 5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

В настоящее время клиническая и ультразвуковая диагностика асцита не представляет значительных трудностей. Однако обнаружение асцита предполагает одновременно и установление его этиологии. Большую помощь в этом может оказать диагностическая пункция. В асцитической жидкости следует определять холестерин. Повышенное содержание холестерина (выше 48 мг/дл) и фибронектина (выше 7,5 мг/дл) делает вероятным диагноз злокачественного асцита. Повышенное содержание клеток (более 250 гранулоцитов в 1 мм^3) дает основание думать о СБП вне зависимости от того, имеются клинические симптомы (боли в животе, лихорадка, болезненность при пальпации живота) или нет.

Лечение портального асцита при циррозе печени осуществляется по ступенчатому принципу и основывается в первую очередь на ограничении количества натрия — уменьшении потребления поваренной соли до 3 г в день. Если одновременно отмечается гипонатриемия (уровень натрия ниже 130 ммоль/л), то дополнительно рекомендуется ограничение приема жидкости до 750—1000 мл в день. Назначение поваренной соли больным циррозом печени с гипонатриемией разведения следует признать ошибочным. Правильным решением в такой ситуации нужно считать ограничение жидкости. Диуретическая терапия небезопасна. Ее конечной целью должен быть «контроль» асцита, т.е. медленное уменьшение количества асцитической жидкости без побочных эффектов. Если у больного одновременно обнаруживаются асцит и отеки, то масса тела больного может ежедневно снижаться на фоне диуретической терапии приблизительно — 1 кг. Если у больного имеется только асцит, то количество ежедневно теряемой асцитической жидкости должно быть значительно меньше (400—500 мл в сутки).

Избыточное выделение жидкости на фоне терапии диуретиками несет с собой серьезную опасность уменьшения интравазального объема, последствием которого может быть почечная недостаточность, нередко с летальным исходом!

Избыточное выделение мочи при применении диуретиков требует немедленного снижения дозы диуретических препаратов, в ряде случаев временного прерывания терапии. Если на фоне диуретической терапии

повышается концентрация креатинина, то необходимо сразу отменить все диуретические препараты. Частой ошибкой в создавшейся ситуации является то, что при уменьшении диуреза поступают противоположным образом, т.е. увеличивают дозу диуретиков. Подобная тактика неизбежно ведет к возникновению почечной недостаточности!

При проведении диуретической терапии средством выбора по-прежнему остается спиронолактон. Петлевые диуретики типа фуросемида можно дополнительно назначать в небольших дозах.

При проведении базисной терапии у больных с асцитом со ступенчатым назначением диуретических препаратов удается достичь положительных результатов более чем в 90% случаев.

Очень небольшая часть больных не отвечают на диуретическую терапию, проводимую по всем правилам в течение 4 нед. В таких случаях говорят о «рефрактерном к лечению» асците.

При лечении асцита, рефрактерного к терапии, делают повторные пункции брюшной полости с эвакуацией асцитической жидкости. Одновременно применяют гемакцел или декстран 70. В настоящее время используется имплантация TIPS, дающая хороший эффект более чем в половине случаев. Побочные явления (особенно со стороны сердечно-сосудистой системы) делают окончательную оценку отдаленных результатов применения этого метода преждевременной. В отдельных случаях асцита, рефрактерного к лечению, может быть поставлен вопрос о трансплантации печени.

В настоящее время реинфузию асцитической жидкости и перитонеально-венозное шунтирование не применяют, и не в последнюю очередь из-за высокой частоты осложнений.

Опасности асцита связаны, помимо всего прочего, с развитием СБП, который лишь в 70% случаев сопровождается болями в животе, лихорадкой и болезненностью при пальпации живота. У 30% пациентов СБП не проявляется никакими клиническими симптомами и распознается только с помощью пункции асцита. Спасти жизнь больному в указанной ситуации может немедленное назначение цефалоспорины.

Другим осложнением асцита служит гепаторенальный синдром (ГРС). Он диагностируется на основании характерной клинической картины (далеко зашедшая стадия цирроза печени) и подтверждается соответствующими исследованиями мочи (см. табл. 131 и 132). Летальность остается очень высокой (выше 95%). Целесообразность применения в лечении орнитин-вазопрессина (одно из торговых названий препарата — POR 8) требует дальнейших исследований. У небольшого числа пациентов с ГРС может обсуждаться вопрос о (неотложной) трансплантации печени.

ДОПОЛНЕНИЕ

ГЕПАТО-ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Хронические заболевания печени могут ассоциироваться с различными нарушениями функций легких.

Эта связь известна уже более 100 лет. Еще в конце XIX века у больных циррозом печени были отмечены цианоз и типичные изменения пальцев в виде «барабанных палочек».

Патофизиологические механизмы развития гипоксемии пока еще не имеют однозначного объяснения и, по-видимому, являются многофакторными. Сначала были описаны альвеолярная гиповентиляция, пульмональные шунты и нарушения процессов диффузии в легких. На далеко зашедших стадиях цирроза печени с выраженным асцитом дополнительную роль может играть механическое ограничение подвижности диафрагмы.

У большинства больных циррозом печени, у которых отмечается артериальная гипоксемия, парциальное насыщение кислородом составляет 65—55 мм рт.ст., а клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Правда, показано, что у 5% больных с хроническими заболеваниями печени с p_aO_2 менее 65 мм рт.ст. есть признаки тяжелой гипоксемии.

Однако последние патофизиологические исследования свидетельствуют, что в подобных случаях речь идет о функциональных нарушениях. При этом на передний план выступает расширение сосудов (не шунты!) легких, которые в других отношениях остаются нормальными. Таким образом, гепато-пульмональный синдром (ГПС) рассматривается как следствие нарушения вентиляционно-перфузионного равновесия, обусловленного недостаточностью пульмональной вазоконстрикции в рамках гипоксемии.

ЛЕЧЕНИЕ ГПС

Лечение ГПС остается проблематичным, его цель заключается в улучшении оксигенации. В этом плане показаны борьба с анемией и дополнительное применение кислорода. Необходимо приложить все усилия для улучшения нарушенной функции печени. Если функция печени восстанавливается, то, как правило, улучшается и артериальная оксигенация. Роль пересадки печени оценивается противоречиво. Обычно тяжелую артериальную гипоксемию, которая выявляется у 12—28% больных циррозом печени, рассматривают как противопоказание для пересадки печени. После того как было показано, что ГПС обусловлен не необратимым органическим поражением легких, а функциональными нарушениями, накапливается все больше данных о том, что после успешной трансплантации печени проявления гипоксемии значительно уменьшаются. Таким образом, гипоксемию при циррозе печени можно, напротив, считать показанием к трансплантации печени.

Медикаментозная терапия ГПС заключается в применении вазоактивных веществ, которые ведут к улучшению сосудистого тонуса в системе легочных сосудов. Более обширные исследования этого вопроса нам неизвестны. Наконец, следует указать на то, что аппаратное дыхание ухудшает функцию легких, поскольку в результате положительного конечного экспираторного давления уменьшается сердечная фракция выброса. Кроме того, необходимо избегать лекарственных препаратов с отрицательным инотропным действием, которые также способны усиливать гипоксию тканей.

14.4. ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

14.4.1. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЦК

В клиническом плане ГЦК представляет собой опухоль с очень высокой злокачественностью. Ее ведущие симптомы — боли в животе, похудание,

асцит и желтуха. После появления первых клинических признаков заболевание быстро прогрессирует. Наряду с локальным ростом и метастазированием в печень возникают очаги отсева в легких, диафрагме, костях, надпочечниках, головном мозге, брюшине. Основными причинами смерти являются раковая кахексия, печеночная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения и (редко) разрыв опухоли.

Прогноз зависит главным образом от размеров опухоли, числа очагов опухолевого роста и тяжести предшествующего цирроза печени (классификация по Чайльд–Пью). Существует прогностическая корреляция и с другими факторами, например, с возможным прорастанием сосудов, наличием капсулы опухоли, тромбозом воротной вены, печеночной энцефалопатией, уровнем АФП. По данным крупного исследования, проведенного японскими авторами, средняя выживаемость 229 больных с распространенными формами ГЦК, у которых уже имелись клинические симптомы, связанные с опухолью, и которым больше нельзя было проводить дифференцированную терапию, составила всего 1,6 мес. Напротив, при небольших размерах опухоли и компенсированном циррозе печени (класс А по Чайльд–Пью) выживаемость больных значительно лучше. По результатам 3 исследований, включавших в общей сложности 103 пациента, не получавших лечения, несмотря на небольшие (3–9 см в диаметре) одиночные опухоли, годовичная выживаемость составила 81–91%, трехлетняя — 13–21%. На основании этих данных Okuda, (рис. 79) и Yamaoka выделили стадии ГЦК, позволяющие дифференцированно подходить к лечению больных и оценке прогноза.

Особая гистологическая форма ГЦК (фиброламельлярная карцинома) встречается чаще у молодых больных и имеет более благоприятный прогноз.

14.4.2. ПРОФИЛАКТИКА

У больных с хроническими диффузными поражениями печени (особенно с манифестными формами цирроза печени) заметно выше риск развития ГЦК. Так, частота ежегодного возникновения ГЦК у больных с манифестными формами цирроза печени составляет 3–6%. Риск развития ГЦК зависит от этиологии и длительности заболевания печени, а также от его активности. Наиболее частыми причинами ГЦК в западноевропейских странах служат хронический гепатит В (в том числе и в ассоциации с гепатитом D) (22%), гепатит С (36%), токсические алкогольные поражения

Стадии	Протяженность опухоли		Асцит		Уровень альбумина (г/дл)		Уровень билирубина (мг/дл)	
	> 50% (+)	< 50% (-)	Да (+)	Нет (-)	> 3 (+)	< 3 (-)	> 3 (+)	< 3 (-)
I			0 (+)					
II			1–2 (+)					
III			3–4 (+)					

Рис. 79. Стадии гепатоцеллюлярной карциномы (по Okuda)

печени (45%). Относительный риск развития ГЦК у больных токсическим алкогольным гепатитом составляет 5 (если принять эти показатели у здоровых за 1), у пациентов с гепатитом В — 11 и у больных гепатитом С — 23. Риск возникновения ГЦК значительно возрастает при инфицировании ВГВ в перинатальном периоде и раннем детском возрасте, а также при сочетании нескольких факторов риска (хронический гепатит В и С или хронический гепатит С и злоупотребление алкоголем). Это относится и к афлатоксину, играющему, в частности, этиологическую роль в Африке и Китае, а также к никотину. Повышенный риск развития ГЦК отмечается, кроме того, у больных гемохроматозом и у пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина. При других метаболических заболеваниях печени (например, при болезни Вильсона), а также первичном билиарном циррозе и аутоиммунном гепатите ГЦК наблюдается редко. Риск возникновения ГЦК коррелирует не только с этиологией заболеваний печени, но и с их тяжестью и продолжительностью. Так, у здоровых носителей ВГВ, имеющих нормальный уровень трансаминаз, риск ГЦК не повышен. У больных хроническим активным гепатитом В он возрастает до 5%, а у пациентов с манифестными формами цирроза печени — до 50%.

Плохой прогноз клинически выраженных форм ГЦК делает актуальной ее профилактику. Важную роль играют уменьшение потребления алкоголя, контроль за содержанием афлатоксина в зерне в жарких странах, а также предупреждение вирусных гепатитов. К числу мер профилактики относится активная вакцинация против гепатита В, которая, как показали исследования, проведенные на Аляске, приводит к существенному снижению заболеваемости вирусным гепатитом В. Уменьшению риска инфицирования ВГВ способствуют сведение к минимуму числа гемотрансфузий, использование для переливаний аутокрови, а также применение рекомбинантных или инактивированных нагреванием факторов свертывания крови.

При уже имеющемся хроническом гепатите В или С заслуживает внимания целесообразность применения ИФН- α или других противовирусных препаратов. Последние исследования, проведенные у больных хроническим активным вирусным гепатитом С, показали, что даже при отсутствии ответа на терапию (в плане нормализации уровня трансаминаз и элиминации ВГС-РНК) у больных, получавших ИФН- α , реже возникает ГЦК. Аналоги нуклеозидов ламивудин, рибавирин и фамцикловир, уже применяемые в клинике для предупреждения реинфекции ВГВ после трансплантации печени, в будущем займут свое место и в лечении хронических вирусных гепатитов.

Эффективность профилактического обследования больных, имеющих высокий риск развития ГЦК (например, пациентов с манифестными формами цирроза печени или больных с хроническими заболеваниями печени, резистентных к лечению), еще однозначно не подтверждена. Несмотря на это, следует считать целесообразным проведение (как минимум с 6-месячными интервалами) скринингового обследования таких пациентов, включающего в себя определение АФП и ультрасонографию, поскольку при раннем распознавании ГЦК современные методы лечения (по крайней мере, у ряда больных) могут оказаться успешными. Уровень АФП, превышающий

20 нг/мл, а также медленно возрастающие или колеблющиеся показатели АФП должны рассматриваться как подозрительные в отношении ГЦК. Уровень АФП, превышающий 100 нг/мл, считается характерным диагностическим признаком ГЦК, но требует исключения эмбрионально-клеточной опухоли. Диагноз уточняется с помощью ангиографии, спиральной компьютерной томографии (с липидодолом или без него), ЯМР (с оксидом железа или без него) и подтверждается пункционной биопсией под контролем ультразвукового исследования. После этого определяют тактику дальнейшего лечения.

14.4.3. ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения определяется стадией и локализацией опухоли, характером предшествующего заболевания печени, общим состоянием больного и отношением больного к тому или иному способу терапии.

14.4.3.1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (РЕЗЕКЦИЯ, ТРАНСПЛАНТАЦИЯ)

Резекция

Хирургические способы лечения (в форме сегментэктомии, частичной гепатэктомии, гемигепатэктомии и трансплантации печени) считаются потенциально радикальными и потому относятся к методам выбора. Опухоль часто выявляется уже на стадии прогрессирующего роста или на фоне предшествующего цирроза печени, поэтому радикальная резекция печени оказывается возможной только у немногих больных. Частота резекций составляет в странах Западного полушария 10%, в странах Восточного полушария — 25% (применительно ко всем случаям опухоли). Внедрение в клиническую практику более совершенных методов диагностики, основанных на получении изображения (таких, как высокоразрешающая ультрасонография, спиральная КТ), особенно при скрининговых обследованиях групп повышенного риска, позволило выявлять больше больных на ранних (операбельных) стадиях опухоли (табл. 134).

Клинические результаты резекции печени зависят главным образом от тяжести предшествующего цирроза и стадии опухоли. Трех- и пятилетняя выживаемость больных после этой операции, приводимая в литературе,

Таблица 134

Частота резекции печени при ГЦК (по Z.Tang, 1985, 1989)

	Клинически диагностированные случаи ГЦК (все случаи с выраженными клиническими симптомами) (n = 466)	Случаи ГЦК, выявленные с помощью скрининга (75% случаев доклинические, размеры опухоли у всех больных < 5 см) (n = 144)
Частота резекций	25%	92%
Операционная смертность	6%	2%
Пятилетняя выживаемость	16%	68%

составляет у больных с циррозом печени класса В по Чайльду, соответственно, 41 и 26%, у пациентов с циррозом печени класса А по Чайльду — 79 и 50%. Общая пятилетняя выживаемость среди 2174 больных с ГЦК в Японии составила 29%; при этом, однако, у пациентов, у которых резецированные опухоли были меньше 5 см, она возрастала до 43%. Исследования, проведенные в Азии, показали, что у тех больных, у которых опухоль обнаружена на ранней стадии, пяти- и десятилетняя выживаемость достигла, соответственно, 68 и 53% (см. табл. 134; табл. 135).

Совершенствование техники операции, а также более тщательный отбор больных привели к снижению послеоперационной смертности больных. При небольших размерах опухоли и отсутствии цирроза печени она составляет лишь 1,2%. При манифестных формах цирроза печени летальность возрастает до 3–8%. Если оценивать показания к операции резекции печени с позиций ее целесообразности и риска, то «идеальными» представляются больные с одиночными опухолями печени менее 5 см в диаметре, имеющие цирроз печени класса А по Чайльду, стадию опухоли T1-2 N0M0 и I стадию опухоли по классификации Okuda. Признаки портальной гипертензии (асцит), значительное повышение уровня билирубина, снижение функционального состояния цирротически измененной печени рассматриваются как относительные противопоказания к резекции печени. Эта операция не показана также больным, имеющим цирроз печени класса В и С по Чайльду, II и III стадии опухоли по Okuda, плохую проходимость основного ствола воротной вены, сопутствующие заболевания, повышающие риск операции, а также внепеченочные метастазы, особенно в лимфатические узлы ворот печени. При лапаротомии наряду с интраоперационным ультразвуковым исследованием, выполняемым с целью выявления внутрипеченочных метастазов, целесообразно проводить и срочное ультразвуковое исследование лимфатических узлов ворот печени.

Основная проблема, связанная с хирургическим лечением ГЦК, заключается в том, что оставшаяся метаболическая способность печени оценивается очень приблизительно (например, на основании наличия или отсутствия цирроза печени того или иного класса по Чайльд–Пью или же по результатам печеночных функциональных тестов). Некоторые хирурги доверяют в этом плане клиренсу органических анионов (например, клиренсу индоцианового зеленого), другие — клиническим симптомам, указывающим на выраженные нарушения функции печени (асцит или желтуха).

Таблица 135

Результаты резекции печени у больных с ГЦК в зависимости от размеров опухоли (по Z. Tang, 1989)

Размеры опухоли	Число больных	Частота 5-летней выживаемости
< 2 см	15	85%
2–3 см	34	82%
3–4 см	45	74%
4–5 см	38	60%

Кроме того, цирротически измененная печень сама должна рассматриваться как предраковое заболевание. В связи с этим неудивительно, что после успешного хирургического удаления одиночной опухоли в другом участке печени (с частотой 20% в год) возникает новая опухоль. Таким образом, частота рецидивов в течение 5 лет после первоначальной радикальной резекции гепатоцеллюлярной карциномы достигает 80%!

Чрезартериальная химиотерапевтическая эмболизация (ЧАХЭ) в предоперационном периоде хотя и способствует уменьшению размеров опухоли (и тем самым расширению возможностей резекции), все же не приводит к достоверному повышению выживаемости больных или снижению частоты рецидивов опухоли. В одном ретроспективном исследовании у больных, в лечении которых применялся этот метод, отмечалась даже более высокая частота осложнений, связанных с операцией. По данным исследования, в котором больные дополнительно принимали внутрь 5-фторурацил, выживаемость повысилась только у пациентов с хорошей функцией печени. Перспективным можно считать применение полипреноиновой кислоты, которая, как показали японские авторы, снижала риск рецидива ГЦК после резекции опухоли или инъекции этанола.

Трансплантация печени

Первые результаты ортотопной трансплантации печени (ОТП), проводившейся, в частности, на далеко зашедших стадиях опухоли, оказались разочаровывающими: пятилетняя выживаемость составляла 10–20%, а частота рецидивов достигала 90%. Ограниченное число донорских органов заставляет выверять самым тщательным образом показания к ОТП у больных с ГЦК. У небольшой группы больных с одиночными опухолями малых размеров (до 5 см, а в идеальном варианте — до 3 см в диаметре), а также у пациентов, имеющих не более 3 очагов опухоли менее 3 см и поражения, локализованные в одной доле, в последнее время были получены обнадеживающие результаты ОТП с четырех-пятилетней выживаемостью около 75%, т.е. вполне сравнимой с таковой при ОТП у больных с заболеваниями печени неопухоловой природы. Поскольку цирроз печени — предраковое заболевание, ОТП у больных с ранними формами ГЦК более предпочтительно, чем резекция печени.

Больным с ГЦК размерами менее 5 см, имеющим цирроз печени класса А по Чайльду, показана, в первую очередь резекция печени. Пациентам, у которых ГЦК небольших размеров развилась на фоне цирроза печени класса В или С по Чайльду, лучше рекомендовать ОТП. Важную проблему, связанную с ОТП, представляют мельчайшие метастазы, остающиеся нераспознанными к моменту трансплантации печени. Для снижения риска рецидива ГЦК после ОТП целесообразно дополнительное проведение химиотерапии. Первые результаты таких исследований можно назвать многообещающими. Так, при проведении в до- и послеоперационном периоде системной химиотерапии доксорубицином пятилетняя выживаемость больных без рецидива опухоли составила 49%. Эти результаты можно считать особенно обнадеживающими, поскольку 11 из 20 больных имели уже IVa стадию заболевания. Однако в настоящее время еще не существует четких

установок, касающихся лекарственной терапии до и после трансплантации печени. Возможность дополнительного назначения химиотерапевтических средств при ОТП требует проспективного изучения.

14.4.3.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Больные ГЦК плохо отвечают на системную химиотерапию. Первоначальные благоприятные результаты монотерапии с применением химиотерапевтических препаратов (например, адриамицина, митоксантрона и цисплатины) не нашли своего подтверждения в последующих исследованиях. Показатели эффективности лечения, составляющие около 15–20%, можно считать вполне реальными. Однако существенного увеличения продолжительности жизни больных при использовании этих препаратов достичь не удалось.

Китайские авторы провели исследование, включавшее в себя 75 больных, получавших, соответственно, либо доксорубицин, либо ИФН- α в дозе 9–18 млн ЕД в день или в дозе 25–50 млн ЕД 3 раза в неделю. У 12% пациентов, у которых применялся ИФН- α , удалось достичь уменьшения опухоли на 25–50%, а у 10% больных — более чем на 50%. Осложнения лекарственной терапии со смертельным исходом отмечены у 25% пациентов, получавших доксорубицин, и лишь у 3,8% больных, получавших ИФН- α . Однако средняя продолжительность жизни больных, получавших доксорубицин, составила только 4,8 нед, а у получавших ИФН- α — лишь 8,3 нед.

Показания к системной химиотерапии следует устанавливать очень строго, ориентируясь на отдельные случаи и пожелания больных. При хорошей переносимости и возможности амбулаторного лечения обычно рекомендуется монотерапия антрациклином (доксорубицином, эпирубицином). Большая частота осложнений заставляет расценивать далеко зашедшую стадию цирроза печени как противопоказание к такому лечению.

С тех пор как стало известно, что ГЦК содержит рецепторы к гормонам, в качестве альтернативы терапевтическому лечению было выдвинуто назначение антагонистов этих рецепторов. Правда, антиандрогенные препараты не оказывали клинического влияния на рост опухоли. Эффективность антагониста эстрогеновых рецепторов тамоксифена получила противоречивую оценку. Результаты двух небольших контролируемых исследований показали, что применение этого препарата в дозе 20–30 мг/сут увеличивало продолжительность жизни больных по сравнению с приемом плацебо. Однако 2 крупных рандомизированных исследования, включавших в себя, соответственно, 477 и 120 больных, не подтвердили высокой эффективности тамоксифена. По данным итальянского проспективного рандомизированного исследования, продолжительность жизни больных увеличивается лишь при приеме тамоксифена в дозе 60 мг/сут и такой результат отсутствует при его применении в более низких дозах (30 мг/сут). При оценке различных результатов лечения тамоксифеном необходимо принимать во внимание ряд обстоятельств. Так, помимо противоопухолевой активности, опосредованной эстрогеновыми рецепторами, этому препарату присуще и другое действие, в частности, ингибирование кальмодулина, протеинкиназы С, а также антагонизм по отношению к связыванию эстрогена и онкогена В2. Указанные эффекты тамоксифена (особенно при

его применении в высоких дозах) наблюдались и у больных, у которых опухоли не были гормонозависимыми. Кроме того, фармакологическое исследование, проведенное у 25 больных раком молочной железы, показало, что при применении тамоксифена в дозе 20 мг/сут постоянная терапевтическая концентрация препарата в сыворотке устанавливается только через 16 нед лечения. Этот срок может оказаться слишком большим для больных с далеко зашедшими стадиями ГЦК.

Поскольку крупные рандомизированные исследования не подтвердили существенного увеличения продолжительности жизни больных с ГЦК при применении тамоксифена, этот препарат в значительной мере утратил свое значение в консервативном лечении таких пациентов.

Многообещающими оказались первые результаты применения в лечении больных с неоперабельными формами ГЦК октреотида — синтетического аналога соматостатина. Окончательные выводы о целесообразности использования данного препарата можно будет сделать после завершения других исследований.

14.4.3.3. ЧРЕСКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ ЭТАНОЛА

Чрескожная инъекция этанола представляет собой не очень дорогостоящий метод лечения, который легко провести под ультразвуковым контролем. Высокая концентрация алкоголя ведет к локальному коагуляционному некрозу и тромботической закупорке небольшого кровеносного сосуда, снабжающего опухоль, с последующей ишемией опухолевой ткани. Мягкая консистенция большинства опухолей у больных с ГЦК обеспечивает преимущественно избирательную инфильтрацию злокачественных очагов.

Можно выделить следующие показания к применению этого метода лечения: одиночные очаги опухоли размерами до 5 см в диаметре или несколько (не более 3) очагов размерами менее 3 см в диаметре, если не удастся выполнить резекцию опухоли и сохраняется достаточно хорошая функция печени (класс А или В по Чайльд—Пью). Противопоказаниями служат внепеченочное распространение опухоли, тромбоз воротной вены, а также тяжелые нарушения свертывающей системы (протромбиновый индекс < 40%, число тромбоцитов < 40000/мкм).

Какие результаты дает ЧИЭ?

Опубликованы данные по применению ЧИЭ у нескольких тысяч больных с ГЦК. Результаты (годовая выживаемость 98–100%, трехлетняя выживаемость 53–87%, пятилетняя выживаемость 29–47%) оказались сопоставимыми с таковыми при резекции печени. Так же, как и в случаях резекции печени, эффективность ЧИЭ зависит от размеров опухоли, числа опухолевых очагов и функционального состояния печени. Наилучшие результаты достигаются у больных с единичными опухолями небольших размеров и компенсированной стадией цирроза печени (класс А по Чайльд—Пью). У больных циррозом печени класса С по Чайльд—Пью, исходно имеющих плохой прогноз, ЧИЭ оказывается малоэффективной. Это подтверждается исследованиями итальянских авторов, проведенными у 746 больных с ГЦК, имевших одиночные опухоли менее 5 см в диаметре (табл. 136). Результаты

были подтверждены другими итальянскими исследованиями у 105 больных с одиночными опухолями до 5 см в диаметре или несколькими (до 4) опухолевыми очагами до 3 см в диаметре. Рецидивы ГЦК в 94% случаев локализовались вне зоны первичной опухоли и соответствовали новым опухолевым очагам в печени (как правило, цирротически измененной). Итальянские авторы получили первые хорошие результаты однократного применения этанола (в количестве до 165 мл) под интубационным наркозом у больных с далеко зашедшими стадиями ГЦК до 10 см в диаметре или множественными очагами опухоли.

Контроль за эффективностью ЧИЭ, помимо определения АФП и обычной ультрасонографии, включает в себя дополнительное проведение спиральной компьютерной томографии с контрастным препаратом и доплерографии. Сохраняющаяся васкуляризация или скопление контрастного вещества указывает на оставшуюся жизнеспособную ткань опухоли и обуславливает необходимость продолжения лечения. В сомнительных случаях целесообразна повторная биопсия тонкой иглой для подтверждения персистенции опухоли. Метастазы опухоли, располагающиеся по ходу канала иглы, остающегося после ЧИЭ, встречаются редко. В литературе описаны единичные подобные наблюдения (в частности, при больших размерах опухолей). Возможно, алкоголь, остающийся в пункционном канале, препятствует распространению опухолевых клеток. ЧИЭ обычно не сопровождается осложнениями, если не считать лихорадки и локальных болей. Серьезные побочные эффекты или смертельные исходы, обусловленные применением данного метода, в литературе не описаны.

14.4.3.4. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ

Частая гиперваскуляризация ГЦК и ее особое кровоснабжение, которое более чем на 80% осуществляется через *A. hepatica*, создают предпосылки для применения трансартериальной химиотерапевтической эмболизации (ТАХЭ). При комбинации внутриартериального введения химиотерапевтических средств с последующей механической эмболизацией, с одной стороны, нарушается кровоснабжение опухоли, а с другой — в ткани опухоли создается высокая концентрация химиотерапевтического препарата, сохраняющаяся длительное время. Клинические данные свидетельствуют, что эффективность ТАХЭ заметно превышает таковую при применении цитостатиков. Практическое проведение комбинированной терапии может быть различным. Наиболее часто сначала вводят липиодол с антрациклином или митомицином С, после чего осуществляют эмболизацию сосудов опухоли

Таблица 136

Результаты применения ЧИЭ у больных с одиночными ГЦК менее 5 см в диаметре

Класс цирроза печени по Чайльд–Пью	Число больных (n)	Трехлетняя выживаемость	Пятилетняя выживаемость
Класс А	293	79%	47%
Класс В	149	63%	29%
Класс С	20	12%	0%

(например, маленькими частичками желатина). Как правило, курс лечения включает в себя несколько процедур ТАХЭ с интервалами 3 мес. Решение о проведении каждой процедуры принимается на основании данных динамического обследования больных с использованием ультрасонографии, спиральной компьютерной томографии с контрастным препаратом, а также определением АФП.

Вопрос о применении ТАХЭ ставится у больных с неоперабельными опухолями, когда невозможна чрескожная инъекция этанола. Как правило, это пациенты с опухолью более 5 см в диаметре или с множественными опухолями (их суммарный диаметр не должен превышать 12 см). ТАХЭ противопоказана у больных циррозом печени класса С по Чайльду, у пациентов с рефрактерным асцитом и содержанием билирубина выше 3 мг/дл, а также при непроходимости основного ствола воротной вены.

После ТАХЭ может развиваться так называемый постэмболизационный синдром, включающий в себя тошноту, рвоту, лихорадку, преходящее повышение уровня трансаминаз и воспалительных маркеров, а также временное ухудшение функции печени.

Исследование итальянских авторов, в котором в качестве группы сравнения взяты больные, наблюдавшиеся прежде, показало с помощью ТАХЭ существенное увеличение продолжительности жизни пациентов. Годичная выживаемость возрастала с 18 до 64%, а трехлетняя выживаемость — с 5 до 27%. По данным французского исследования, годичная и двухлетняя выживаемость больных, в лечении которых применялась ТАХЭ, составила, соответственно, 59 и 30%, а все пациенты, не получавшие лечения, умерли в течение 1-го года. Однако результаты другого проспективного контролируемого исследования, проведенного у 50 больных, не подтвердили повышения выживаемости пациентов с ГЦК при применении ТАХЭ. Несмотря на достоверное уменьшение опухоли и снижение уровня АФП, у больных с ГЦК, в лечении которых использовалась ТАХЭ, параллельно ухудшалось функциональное состояние печени, в результате чего двухлетняя выживаемость (38%) оказалась не намного выше, чем у пациентов, в лечении которых ТАХЭ не применялась. Результаты последнего контролируемого рандомизированного исследования, проведенного испанскими авторами у 80 больных, а также данные аналогичных французских исследований, проведенных у 73 пациентов, также продемонстрировали лишь частичную эффективность ТАХЭ, выражавшуюся в уменьшении опухоли без увеличения выживаемости. Таким образом, в настоящее время необходимо более четко идентифицировать больных с ГЦК, в лечении которых ТАХЭ может оказаться эффективной.

14.4.3.5. НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Альтернативой местным инъекциям этанола в лечении ГЦК можно считать чрескожные инъекции горячего раствора хлорида натрия или 50% раствора уксусной кислоты. По данным одного исследования, терапевтическая эффективность инъекций уксусной кислоты оказалась аналогичной таковой ЧИЭ; согласно результатам последующего исследования, она оказалась даже более высокой, что связывалось с лучшей по сравнению с

алкоголем диффузией уксусной кислоты через септы опухоли и ее капсулу. Время покажет, подтвердятся ли эти предварительные результаты.

Применение других альтернативных методов местного лечения (в частности, неоперабельных опухолей небольших размеров), к которым относятся различные технические модификации термо- и криоабляции (радиочастотная тканевая абляция, микроволновая коагуляция и др.), дало первые обнадеживающие результаты. Однако они также нуждаются в подтверждении в контролируемых исследованиях.

В 3 исследованиях отмечена высокая эффективность комбинации ТАХЭ и ЧИЭ, позволившей снизить частоту рецидивов и даже достоверно повысить (по данным одного из исследований) выживаемость больных.

В настоящее время изучаются стратегические возможности использования в лечении ГЦК методов генной инженерии. К ним относятся замена гена (например, с помощью внедрения нормального тумор-супрессорного гена p-53), повышенная трансдукция гена, экспрессирующего цитокины (такие, как ТНФ- α или ИЛ-2), внутримышечное введение ДНК с целью индукции цитотоксического иммунного ответа против антигенов опухоли (например, АФП). Эти методы остаются предметом научных исследований, и об их клиническом применении в настоящее время речь не идет.

14.4.4 АЛГОРИТМ ПРАКТИЧЕСКИХ ДЕЙСТВИЙ

На рис. 80 представлен алгоритм действий, которого следует придерживаться при диагностике и лечении ГЦК.

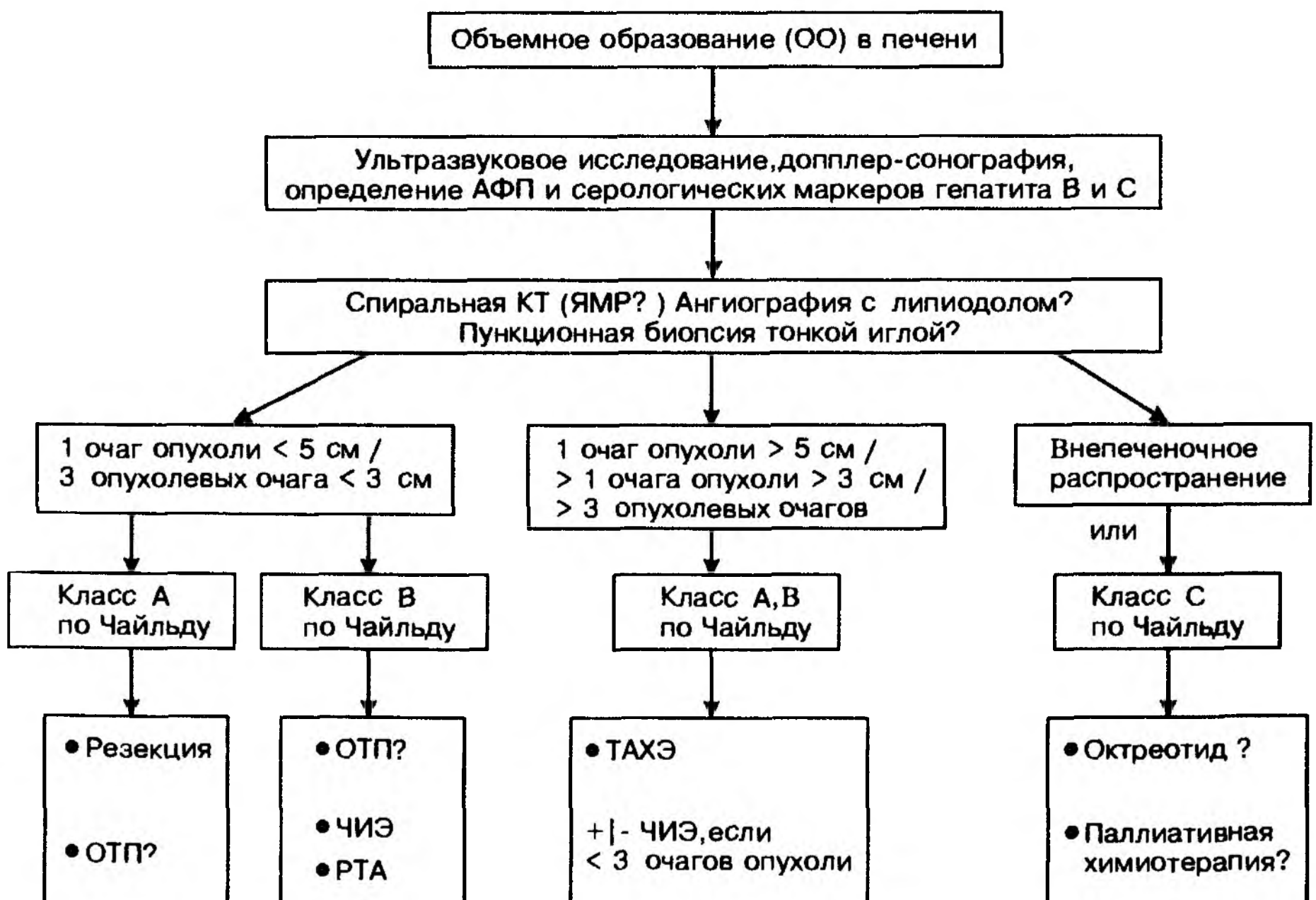


Рис 80. Алгоритм диагностики и лечения ГЦК

При лечении больных с одиночными ГЦК менее 5 см в диаметре или несколькими (меньше 3) опухолевыми очагами менее 3 см в диаметре методом выбора следует считать резекцию опухоли. У больных с ГЦК небольших размеров и далеко зашедшей стадией цирроза печени (класс В по Чайльду) целесообразно обсуждать возможность трансплантации печени. При ее невозможности проведения применяются местные методы лечения, например, ЧИЭ или РТА. При опухолях более значительных размеров или множественных опухолевых очагах можно использовать химиотерапевтическую эмболизацию, дополняя ее в случаях получения местного эффекта ЧИЭ или РТА. На далеко зашедших стадиях опухоли или при циррозе печени класса С по Чайльду предпринимаются попытки паллиативного лечения, включающего в себя применение октреотида или химиотерапии (в рамках исследовательских программ).

15. ПЕЧЕНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

15.1. ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые заболевания печени редко встречаются при беременности (меньше чем у 0,1% всех беременных).

С практической точки зрения целесообразно обсуждать беременность у женщин, имеющих исходное заболевание печени, заболевания печени, которые неспецифичны для беременности, и заболевания печени, которые встречаются только при беременности.

Ниже мы остановимся на характеристике некоторых наиболее значимых заболеваний каждой из этих групп.

15.2. БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

У женщин с хроническими заболеваниями печени часто выявляется недостаточность функции яичников, поэтому беременность наступает редко. Если тем не менее беременность развивается, то приходится решать вопрос о степени риска для матери и плода. Можно исходить из того, что уже наступившая беременность не настолько ухудшает течение предшествующего заболевания печени, чтобы ставить показания к ее обязательному прерыванию. Правда, в каждом конкретном случае чрезвычайно трудно оценить степень индивидуального риска (в частности, в отношении развития осложнений со стороны печени), поскольку сравнительные исследования этого аспекта проблемы отсутствуют.

Все же в литературе опубликованы отдельные данные, касающиеся течения определенных заболеваний печени при беременности.

Кровотечения из варикозных вен пищевода наблюдаются у 18–32% (и более) женщин с манифестными формами цирроза печени и портальной гипертензией. Материнская заболеваемость и смертность в названной группе риска значительно повышены. Часто бывает самопроизвольное прерывание беременности. Однако дети таких матерей, родившиеся живыми, обычно здоровы и развиваются нормально.

Описаны отдельные наблюдения беременности у пациенток с аутоиммунным хроническим гепатитом.

Случаев материнской смерти, а также значительного ухудшения течения хронического гепатита в период беременности не отмечалось. Правда, у этих больных также определялась высокая частота невынашивания беременности. Во многих случаях (до 30%) наблюдались преждевременные роды. Представляет интерес тот факт, что во время беременности у таких пациенток

продолжалась кортикостероидная терапия (иногда даже в более высоких дозах), обусловленная возрастанием активности гепатита.

Имеются лишь единичные сообщения о беременности при тяжелом циррозе печени на фоне хронического вирусного гепатита В и С. У этих немногочисленных пациенток прогрессивно ухудшалась функция печени. Основной причиной смерти была печеночная кома.

Врожденная метаболическая гепатопатия типа болезни Вильсона диагностируется обычно уже в детском и юношеском возрасте. Введение в клиническую практику лечения D-пеницилламином (DPA) решающим образом улучшило прогноз заболевания. При непрерывном применении DPA ожидаемая продолжительность жизни этих больных не отличается в настоящее время от таковой в популяции. Естественно, что проблема беременности у пациенток с болезнью Вильсона приобретает важное практическое значение.

Если у нелеченых женщин с клинически манифестными формами болезни Вильсона часто отмечаются аменорея и бесплодие, то беременность у женщин с бессимптомной болезнью Вильсона, а также у пациенток, начавших своевременное лечение (до развития цирроза печени), не представляет большой редкости.

Во время беременности терапию DPA необходимо продолжать. В последние 6 недель беременности рекомендуется снизить дозу DPA до 250–500 мг/сут. Тем самым, по крайней мере, в течение ограниченного времени достигается достаточный эффект в отношении выведения меди. После завершения беременности пациентки должны продолжать лечение DPA в обычных дозах.

К настоящему времени описаны наблюдения 65 детей, матери которых страдали болезнью Вильсона и в большинстве случаев получали продолжительную терапию DPA. Отрицательного влияния DPA на детей не отмечено. Во время беременности целесообразно продолжать терапию пиридоксином.

Альтернативной возможностью лечения болезни Вильсона является применение триэтилентетрамина гидрохлорида. Наблюдения, включавшие 7 женщин, у которых в общей сложности было 11 беременностей, также подтвердили эффективность и безопасность данного препарата.

Наряду с анамнестическими и клинико-неврологическими данными важную роль в диагностике болезни Вильсона играет определение церулоплазмина в сыворотке (см. главу «Болезнь Вильсона»). Во время беременности концентрация церулоплазмина в сыворотке, как правило, возрастает. Однако из этого не следует делать вывод о нормализации функционального состояния печени и возможности прекращения лечения DPA!

15.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Большинство случаев желтухи во время беременности связаны с воспалительными изменениями печени.

У 40% из 654 пациенток с желтухой предполагали ее вирусную этиологию. Однако точная частота вирусного гепатита во время беременности остается неизвестной.

Восприимчивость беременных к ВГ идентична таковой у небеременных женщин и у мужчин. Частота вирусного гепатита во всех триместрах беременности остается примерно одинаковой. Симптоматика, клиническое течение, частота осложнений и прогноз вирусного гепатита у беременных не отличается от таковых у небеременных женщин. Единственным исключением является гепатит Е, который в странах Центральной Европы встречается чрезвычайно редко.

15.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ТОЛЬКО ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Некоторые заболевания печени являются специфическими для беременности. Наиболее опасным среди них следует признать **острую жировую печень беременных (ЖПБ)**.

Прежде думали, что острая ЖПБ как катастрофическое событие при беременности встречается очень редко. Ее прогноз считался чрезвычайно серьезным. Было распространено мнение, что пациентки с острой ЖПБ выживают лишь в исключительных случаях. Сообщения о выздоровлении от острой ЖПБ отождествлялись, как правило, с ошибочным диагнозом.

Положение о низкой частоте ЖПБ и чрезвычайно высокой летальности таких пациенток подверглось в последние годы существенному пересмотру.

Это заболевание диагностируется в настоящее время чаще, чем прежде. Показатели выживаемости больных стали сейчас существенно более высокими.

Острая ЖПБ включается в группу «микровезикулярных жировых поражений печени» (табл. 137), при которых гистологически набухшие гепатоциты содержат микровезикулярные капли жира. Это сопровождается существенным нарушением функций митохондрий и рибосом гепатоцитов.

Клинические проявления острой ЖПБ очень различны. Наряду с почти полностью бессимптомными случаями заболевания и пациентами с желтухой встречаются больные, имеющие все клинические признаки фульминантной печеночной недостаточности (табл. 138).

Результаты физикального обследования больных при поступлении в клинику, как правило, нехарактерны. Надо иметь в виду, что «сосудистые звездочки» и пальмарная эритема часто встречаются при беременности и отнюдь не сигнализируют о заболевании печени.

Как и клинические проявления, результаты первоначальных лабораторных исследований могут быть весьма различными. Наблюдается повышение уровня щелочной фосфатазы и трансаминаз. Концентрация мочево-

Таблица 137

Микровезикулярные жировые поражения печени

Острая ЖПБ

Синдром Рейе (Reye)

Поражения, обусловленные приемом тетрациклина

Врожденные дефекты ферментов цикла мочевины

Дефект окисления жирных кислот

Клиническая картина острой ЖПБ (по R.A.van Dyke, 1990)

	Число больных	Частота (в %)
Тошнота, рвота	107	84
Боли в животе	111	62
Энцефалопатия	105	72
Желтуха	111	98
Отеки	96	39
Гипогликемия	111	25
Асцит	30	50

кислоты, которая в III триместре беременности обычно снижена, оказывается повышенной в результате распада нуклеиновых кислот в некротизированных гепатоцитах. Важно отметить, что повышение концентрации мочевой кислоты может обнаруживаться на очень ранней стадии заболевания (у некоторых больных — даже до появления первых клинических симптомов острой ЖПБ). В отличие от эклампсии гипербилирубинемия не сопровождается признаками гемолиза. Часто бывают тромбоцитопения и повышение содержания нейтрофилов. Описаны случаи повышения числа лейкоцитов более 50 000! Напротив, активность трансаминаз, как правило, возрастает очень умеренно, оставаясь обычно ниже 500 ЕД/л. Анемия наблюдается только у больных с кровотечением или синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Клинически острую ЖПБ можно заподозрить в тех случаях, когда у женщины в III триместре беременности появляются признаки нарушения функций печени. Вероятность данного заболевания возрастает при возникновении симптомов печеночной недостаточности.

В указанных ситуациях рекомендуется проведение КТ печени, которая подтверждает диагноз жировой инфильтрации печени. Имеются указания, что и ультразвуковой метод исследования высоко чувствителен в распознавании незначительно или умеренно выраженной жировой инфильтрации печени. Следует, однако, отметить, что нормальная ультрасонографическая картина еще не исключает острой ЖПБ и потому не может служить аргументом в пользу отсрочки родоразрешения.

Если у беременной сохраняются нормальные показатели времени кровотечения и свертывания, то в неясной ситуации с дифференциально-диагностической целью можно провести биопсию печени. При соответствующей окраске замороженного среза морфолог выявляет характерные (хотя и не патогномоничные) гистологические изменения.

Какие дифференциально-диагностические вопросы следует решать при подозрении на острую ЖПБ?

Круг заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с острой ЖПБ в III триместре, оказывается достаточно узким. В этой ситуации могут обсуждаться лишь вирусный гепатит или тяжелый алкогольный

гепатит. Конечно, во время беременности не исключены острый холецистит и острый холангит, но эти заболевания не сопровождаются признаками печеночной недостаточности или нарушением свертываемости крови. Вирусный гепатит с фульминантным течением может создать значительные дифференциально-диагностические сложности. Однако выраженный лейкоцитоз, свойственный острой ЖПБ, тромбоцитопения и относительно невысокая активность трансаминаз (в большинстве случаев ниже 500 ЕД/л) не характерны для ранней стадии вирусного гепатита.

Какими возможностями лечения мы в настоящее время располагаем?

До сих пор нет сообщений о том, что течение острой ЖПБ может улучшиться до родоразрешения. Скорейшее родоразрешение больной с последующим тщательным наблюдением за ее состоянием по-прежнему считается средством выбора.

К настоящему времени мы располагаем только одним сообщением, в котором описывается развитие у женщины после родов клинической картины, напоминающей таковую при острой ЖПБ. Остается в силе общепринятое мнение, что прерывание беременности совпадает по времени с регрессией клинических симптомов острой ЖПБ. На другие формы поражения печени при беременности (см. выше), например, острую печеночную недостаточность, развившуюся при фульминантном течении вирусного гепатита, быстрое родоразрешение не влияет.

Лечение поражения печени у матери осуществляется по тем же принципам, что и при печеночной недостаточности другого генеза.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается у матери достаточно часто, является одним из наиболее опасных осложнений острой ЖПБ и нередко сопровождается массивным кровотечением. В подобных случаях показано переливание свежезамороженной плазмы, цельной крови и антитромбина III. Гепаринотерапия не рекомендуется. Если, несмотря на немедленное родоразрешение, функция печени продолжает ухудшаться, то в некоторых случаях последним средством лечения (*ultima ratio*) остается трансплантация печени. До сих пор нет указаний на то, что в печени плода развиваются те же изменения, что и в материнском органе. Печеночная недостаточность не считается причиной гибели плода.

Показатели функциональных печеночных тестов новорожденных, родившихся от матерей с острой ЖПБ, как правило, являются нормальными. Тем не менее у новорожденных часто отмечается тяжелая гипогликемия, которая требует соответствующего лечения.

Прогноз острой ЖПБ, как уже отмечалось выше, долго считался исключительно серьезным как для ребенка, так и для матери. С середины 80-х годов выживаемость существенно улучшилась (табл. 139). Эти обнадеживающие результаты объясняются в первую очередь своевременным распознаванием заболевания, ранним родоразрешением и совершенствованием методов интенсивной терапии, применяемых при лечении как матери, так и ребенка. Как и в случаях выживания больных при фульминантном гепатите, у всех женщин, перенесших острую ЖПБ, показатели функционального состояния печени полностью нормализуются, и нет оснований опасаться развития хронической печеночной недостаточности. Клиническое

Таблица 139

Летальность при ЖПБ

	Материнская	Детская
Прежние данные	80%	70%
Современные результаты	25% (8–33%)	25% (14–66%)

состояние большинства женщин, выживших после острой ЖПБ, быстро улучшается в течение 2–3 дней после родоразрешения.

С учетом значительного повышения выживаемости для многих женщин становится актуальным повторное возникновение подобных осложнений во время последующих беременностей. Этот вопрос следует считать в практическом отношении очень важным, поскольку примерно половина всех пациенток с острой ЖПБ относится к первородящим. Опубликовано несколько сообщений о благоприятном течении беременности без рецидива острой ЖПБ. У 4 женщин повторная неосложненная беременность отмечалась дважды. Эти наблюдения позволили прийти к общему заключению, что последующие беременности для женщин, перенесших острую ЖПБ, не представляют особого риска. Правда, нельзя не упомянуть опубликованное недавно наблюдение рецидива острой ЖПБ у 29-летней женщины. Беременности у этой пациентки завершились потерей как первого, так и второго ребенка. У обоих детей отмечался дефект окисления жирных кислот, приведший к смерти.

Женщин, спрашивающих в подобных ситуациях совета, необходимо информировать о приведенных выше данных. Многие из них после этого отказываются от повторных беременностей, прежде всего из-за очень тяжелого течения заболевания и понятных опасений его повторного возникновения (хотя оно встречается, очевидно, не так уж часто).

В табл. 140 приводятся практические рекомендации по диагностике и лечению острой ЖПБ.

Таблица 140

Алгоритм диагностики и лечения при острой ЖПБ

1. У всех женщин с нарушениями функционального состояния печени на поздних сроках беременности необходимо думать о возможности острой ЖПБ
2. Следует исключить другие причины поражения гепатобилиарной системы:
 - Подробный анамнез (алкоголь? наркотики?)
 - Серологические маркеры гепатита
 - Ультрасонография (печень, система желчных протоков)
3. Неспецифическое лечение
 - Инфузионная терапия
 - Антациды
 - (Лактулеза, клизмы)
4. Если не удастся выявить другие причины поражения печени, то при хороших показателях свертываемости крови целесообразно проведение биопсии печени.
5. Быстрое родоразрешение (вагинальное или с помощью кесарева сечения)
6. Лечение острой печеночной недостаточности

HELLP-СИНДРОМ

Аббревиатурой HELLP [H — Haemolysis (гемолиз), EL — elevated liver enzymes (повышение ферментов печени), LP — low platelet count (снижение содержания тромбоцитов)] обозначается вариант эклампсии.

Этот синдром представляет собой заболевание неуточненной этиологии, развивающееся на поздних сроках беременности и характеризующееся гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Отмечаются снижение уровня гаптоглобина, повышение активности трансаминаз, ЛДГ и уровня непрямого билирубина. Обнаруживаются фрагментированные пойкилоциты (шизоциты).

В клинической картине у всех пациенток имеются артериальная гипертензия, жалобы на рецидивирующие боли в животе и рвоту. HELLP-синдром можно рассматривать как крайний вариант синдрома преэклампсии и эклампсии.

Материнская смертность при HELLP-синдроме ниже, чем при с ЖПБ, и составляет около 3% (с колебаниями от 1,5 до 25%). Рецидивы заболевания при последующих беременностях встречаются редко. Напротив, перинатальная смертность остается достаточно высокой, достигая 20% и выше.

Специфической терапии при HELLP-синдроме не существует. Однако сохраняет свое значение рекомендация быстрого родоразрешения, которое приводит к улучшению выживаемости новорожденных. Вопрос о том, снижаются ли при этом показатели материнской смертности, пока остается открытым.

Некоторые клинические аспекты HELLP-синдрома представлены в табл. 141 и 142.

Таблица 141

HELLP-синдром (I степени)

Симптомы	«Преэклампсия» Боли в животе, головные боли, тошнота, повышение артериального давления (диастолическое > 100 мм рт.ст.)
Лабораторные показатели	«Микроангиопатический гемолиз» Снижение содержания гаптоглобина, повышение активности ЛДГ, трансаминаз и уровня непрямого билирубина, обнаружение шизоцитов

Таблица 142

HELLP-синдром (II степени)

Лечение	Быстрое родоразрешение Переливание крови и ее компонентов, применение АТ III Применение кортикостероидов (созревание легких плода!)
Прогноз	Материнская смертность около 3% (1,5–2,5%) Перинатальная детская смертность около 25% (10–60%)

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ

Внутрипеченочный холестаза беременных является второй по частоте причиной возникновения желтухи во время беременности после острого вирусного гепатита.

Этиология и патогенез этого заболевания, специфичного для беременности, еще не совсем ясны. Гипотетически можно говорить о значении повышения (наследственно обусловленного) чувствительности к холеста- тическому эффекту эстрогенов.

Клиническая картина внутрипеченочного холестаза беременных доста- точно характерна. Типичным клиническим симптомом считается зуд, воз- никающий в III триместре беременности, к которому через 2–4 нед присо- единяется желтуха. При лабораторном исследовании обнаруживают повышение уровня связанного билирубина (его максимальные значения остаются, как правило, ниже 5 мг/дл), умеренное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и содержания холестерина.

Появившийся зуд сохраняется на протяжении всей беременности. Пос- ле родоразрешения он сравнительно быстро исчезает (иногда уже в течение 1–2 дней), но при последующих беременностях возникает вновь.

Лечение симптоматическое и включает в себя назначение холестирами- на, а с недавнего времени — и урсодезоксихолевой кислоты. У пациенток с длительным холестазом во избежание кровотечений (в том числе и у де- тей!) целесообразна терапия витамином К.

Прогноз для матери при холестаза беременных остается хорошим. От- дельные исследования (в частности, проведенные в Скандинавских стра- нах) свидетельствуют о тенденции к повышению детской смертности. Не- которые авторы рекомендуют раннее родоразрешение в интересах плода.

15.5. РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ОБРАЗОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

Женщины уже начиная с пубертатного периода чаще страдают желчно- каменной болезнью, чем мужчины. После наступления менопаузы увеличе- ние частоты желчнокаменной болезни у женщин не наблюдается, поэтому роль изменений концентрации половых гормонов в развитии заболевания считается в настоящее время спорной.

При беременности снижается сократительная способность желчного пузыря и нарушается его опорожнение. Беременность, по-видимому, спо- собствует развитию клинических проявлений желчнокаменной болезни: из 300 женщин, у которых по этим причинам была проведена холецистэкто- мия, у 219 пациенток отмечалась хотя бы одна беременность, у 89 больных во время беременности наблюдались клинические симптомы желчнокамен- ной болезни, а у 90 пациенток данные симптомы появились в течение 1 года после родов.

РВОТА БЕРЕМЕННЫХ

Рвота беременных сама по себе не относится к заболеваниям печени в узком смысле этого слова. Вместе с тем у 13–33% пациенток с тяжелой рвотой беременных отмечаются нарушения функции печени.

Как правило, эти нарушения обнаруживаются в I триместре беременности, примерно через 2–3 нед после появления рвоты. При лабораторном исследовании определяется умеренное повышение уровня билирубина (в большинстве случаев ниже 2 мг/дл), а также активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Этиология и патогенез нарушений функции печени при рвоте беременных остаются неизвестными (дегидратация, обусловленная рвотой? недостаточное питание?). Эти нарушения вполне доброкачественны. Если рвота прекращается, то наблюдается спонтанное улучшение функции печени. Однако при повторной беременности указанные изменения могут рецидивировать.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ

Артериальная гипертензия нередко отмечается на поздних сроках беременности. Она может обнаруживаться впервые или возникать на фоне нарушения регуляции артериального давления.

О преэклампсии принято вести речь тогда, когда помимо артериальной гипертензии выявляются протеинурия и отеки. Если заболевание прогрессирует и присоединяются судороги, то говорят о собственно эклампсии.

Преэклампсия наблюдается у 5–10% всех беременных, в первую очередь у молодых первородящих. При клиническом и лабораторном исследовании у таких женщин в ряде случаев выявляются признаки поражения печени. При эклампсии гистологические изменения печени (прежде всего фокальные некрозы гепатоцитов) отмечаются значительно чаще.

Таким образом, возможен плавный переход от преэклампсии без явных клинических признаков поражения печени к клинической картине HELLP-синдрома с выраженными нарушениями функции органа. HELLP-синдром может развиваться быстро и без продромального периода.

РАЗРЫВ ПЕЧЕНИ И КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ПЕЧЕНЬ

Кровоизлияния в печень и разрывы печени представляют собой редкие осложнения на поздних сроках беременности у женщин с преэклампсией. Клиническая картина этих осложнений, которая часто интерпретируется неверно, характеризуется внезапными резкими болями в верхней половине живота, иррадиирующими в правое плечо и сопровождающимися местными перитонеальными явлениями. Наблюдаются признаки шока и постгеморрагической анемии, но они не считаются типичными симптомами разрыва печени или кровоизлияния в печень, поскольку могут встречаться при отслойке плаценты или аденоматозном кровотечении. В подобной неотложной ситуации очень важно иметь в виду возможность такого осложнения и помнить о целесообразности проведения КТ как наиболее чувствительного

метода диагностики. При малейшем подозрении на разрыв со свободным выходом в брюшную полость необходимо прибегать к лапаротомии.

Летальность при этом, к счастью, редко встречающемся осложнении беременности остается, однако, высокой в равной мере как для матери, так и для ребенка (50–60%).

15.6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Тяжелые поражения печени при беременности встречаются редко.

Если во время беременности возникают признаки заболевания печени, то сначала с помощью определения соответствующих антигенов и антител (анти-HAV-IgM, анти-HBc-IgM, ВГС-РНК) необходимо активно исключить его вирусную природу. Правильная диагностика важна для матери в плане выяснения не только причины заболевания, но и долгосрочного прогноза. Значение правильной диагностики для новорожденного связано с возможностью профилактики гепатита. Новорожденный от HBsAg-положительной матери должен, по возможности, быстро получить активно-пассивную вакцинацию против гепатита В, которая позволит избежать хронического носительства вируса.

Прогноз для матери становится серьезным при обнаружении у нее во время беременности острого вирусного гепатита Е. Это заболевание не играет пока существенной роли в странах Центральной Европы. Однако при его выявлении женщина нуждается в тщательном наблюдении с целью, возможно, более ранней диагностики фульминантного течения гепатита.

Большое значение имеет своевременное распознавание заболеваний печени, встречающихся только у беременных, поскольку при некоторых из них важно последовательное проведение лечебных мероприятий. К ним относится ЖПБ — редкое, но по-прежнему опасное заболевание, представляющее собой угрозу для жизни как матери, так и для жизни ребенка. В табл. 140 показано, какие практические действия должны быть предприняты с целью подтверждения диагноза данного заболевания в случае нарушений функции печени при беременности. Другие заболевания, также связанные с беременностью (HELLP-синдром, внутрипеченочный холестаз беременных, поражение печени при преэклампсии и эклампсии), этиологически трудно однозначно классифицировать. Вместе с тем эти заболевания хорошо поддаются симптоматической терапии, поэтому их своевременное распознавание во время беременности также имеет большое значение.

ЛИТЕРАТУРА

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bianchi, L., W. Gerok, K.P. Maier, F. Deinhardt: Infectious diseases of the Liver. Kluwer, Dordrecht 1990
Gerok, W.: Hepatologie Urban & Schwarzenberg, München 1987
Kuhn, H.A., Wernze, H.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. Grundbegriffe, Diagnostik, Therapie, Begutachtung, Übersichtstabellen. Thieme, Stuttgart 1988
McIntyre, N., J.-P. Benhamou, J. Bircher, M. Rizzetto, J. Rodes (eds.): Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford Medical Publications, 1991
Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Hepatologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart 1989
Sherlock, S.: Diseases of the Liver and biliary system. Blackwell, Oxford 1993
Zakim, D., T.B. Boyer: Hepatology-A textbook of Liver Disease. Saunders, Philadelphia 1990

1. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

- Barbara, J. A., D. R. Howell, M. Briggs, J. V. Parry: Post-transfusion hepatitis A. Lancet 1982/I, 738
Chloupek, R., J. Ticehurst, W.H. Bancroft: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. Ann. intern. Med. 114 (1991) 470-471
Cohen, J.I.: Hepatitis A Virus: Insights from Molecular Biology. Hepatology 9 (1989) 889-895
Cohen, J.I., S. Feinstone, R.H. Purcell: Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. J. Infect. Dis. 160 (1989) 887-890
Dagan, R., P. Yagupsky, Y. Barki: Acute ascites accompanying hepatitis A infection in a child. Infection 16 (1988) 360-361
Eddleston, A.: Modern vaccines - Hepatitis. Lancet 1990/II, 1142
Fawaz, K. A., D. S. Matloff: Viral hepatitis in homosexual men. Gastroenterology 81 (1981) 537-538
Flehmg, B.: Vakzinen gegen Hepatitisviren. Immun. Infekt. 16 (1988) 109-114
Flehmg, B., U. Heinrich, M. Pfisterer: Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative volunteers. Lancet 1989/I, 939-1041
Forbes, A., R. Williams: Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. Brit. Med. Bull. 46 (1990) 303-318
Frosner, G. G.: Nachweise von Hepatitis-A-Antigen und -Antikörpern zur Diagnose der Hepatitis-A-Infektion. Munch. med. Wschr. 119 (1977) 825-828
Gmelin, K., L. Theilmann, B. Kommerell, E. Pfaff: Hepatitis A. Inn. Med. 16 (1989) 75-80
Gordon, S.C., K.R. Reddy, L. Schiff, E.R. Schiff: Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. Ann. intern. Med. 101 (1984) 635-637
Hadler, S.C., M. McFarland: Hepatitis in day care centers: epidemiology and prevention. Rev. Infect. Dis. 8 (1986) 548-557
Helm, K., F. Deinhardt: Die Klonierung des Hepatitis-A-Virus-genoms. Leber Magen Darm 14 (1984) 255-257
Hoffmann, H.G., S. Dempe: Hepatitis A bei homosexuellen Männern. Med. Welt 34 (1983) 77-79
Holzer, B., N. Weiss, D. Sturchler, M. Wall: Die Häufigkeit von Hepatitis-Virusinfektionen und Erkrankungen bei Tropenrückkehrern. Schweiz. med. Wschr. 110 (1980) 1514-1521
Jacobson, I.M., B.J. Nath, J.L. Dienstag: Relapsing viral hepatitis type A. J. Med. Virol. 16 (1985) 163-169
Kao, H.W., M. Ashcavai, A.G. Redeker: The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. Hepatology 4 (1984) 933-936
Kark, J.D., E. Witztum, H. Mazkin, E. Nili, Y.L. Danon: The three year incidence of non-B viral hepatitis morbidity in a controlled trial of pre-exposure immune serum globulin prophylaxis. Infection 12 (1984) 251-253
Kendall, B.J., W.G.E. Cooksley: Prophylactic treatment regimens for the prevention of hepatitis A. Current concepts. Drugs 41 (1991) 883-888
Lehmann, H.: Extrahepatische Manifestationen der akuten Virushepatitis. Dtsch. med. Wschr. 107 (1982) 430-433

- Lemon, S.M.: Type A viral hepatitis. New development in an old disease. *New Engl. J. Med.* 313 (1985) 1059-1067
- Maier, K.P.: Verlaufsformen der Hepatitis. *Therapiewoche* 28 (1978) 738-746
- Midthun, K., E. Ellerbeck, K. Gershman, G. Calandra, D. Krah, M. McCaughtry, D. Nalin, P. Provost: Safety and Immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J. Infect. Dis.* 163 (1991) 735-739
- Mishu, B., S.C. Hadler, V.A. Boaz: Foodborne hepatitis A: evidence that microwaving reduces risk? *J. Infect. Dis.* 162 (1990) 655-658
- Narjarian, R., D. Caput, W. Gee, S.J. Potter, A. Renard, J. Merryweather, G. van Nest, D. Dina: Primary structure and gene organization of human hepatitis A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82 (1985) 2627-2631
- Pavia, A.T., L. Nielsen, L. Armington, D.J. Thurman, E. Tierney, C.R. Nichols: A community - wide outbreak of hepatitis A in a religious community: Impact of mass administration of immune globulin. *Amer. J. Epidemiol.* 131 (1990) 1085-1091
- Provost, P.J., J.V. Hughes, W.J. Miller, P. A. Giesa, F.S. Banker, E. A. Emini: An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *J. Med. Virol.* 19 (1986) 23-31
- Siegl, G., M. Weitz, G. Kronauer: Stability of hepatitis A virus. *Intervirology* 22 (1984) 218-226
- Siegl, G., S. M. Lemon: Recent advances in hepatitis A vaccine development. *Virus Res.* 17 (1990) 75-92
- Sjogren, M.H., C.H. Hoke, L.N. Binn, K.H. Eckels, D.R. Dubois, L. Lyde, A. Tsuchida, S. Oaks, R. Marchwicki, W. Lednar, R. Chloupek, J. Ticehurst, W.H. Bancroft: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann. Int. Med.* 114 (1991) 470-471
- Tanno, H., O.H. Fay, J.A. Rojman, J. Palazzi: Biphasic form of hepatitis A virus infection: a frequent variant in Argentina. *Liver* 8 (1988) 53-57
- Vallbracht, A., P. Gabriel, K. Maier, F. Hartmann, J.H. Steinhardt, C. Muller, A. Wolf, K.H. Manncke, B. Flehmig: Cell-Mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infection. *Hepatology* 6 (1986) 1308-1314
- Vento, S., T. Garofano, G. Di Perri, L. Doici, E. Concia, D. Bassetti: Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type a in susceptible individuals. *Lancet* 1991/11, 1183-1187
- Vranckx, R., L. Muylle: Hepatitis A virus antibodies in Belgium: Relationship between prevalence and age. *Infection* 18 (1990) 364-369
- Wiedermann, G., F. Ambrosch, H. Kollaritsch, H. Hermann, Ch. Kunz, E. D'Hondt, A. Delem, F.E. Andre, A. Safary, J. Stephenne: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A candidate vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine* 8 (1990) 581-584

2. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

- Aldersville, J., M. Orholm, U. Tage-Jensen, F. Hardt, J.O. Nielsen: Hepatitis B virus infection among household contacts of patients with acute HBsAg-positive hepatitis. *Infection* 9 (1982) 164-166
- Alter, H. J., T. C. Chalmers: The HBsAg positive health worker revisited. *Hepatology* 1 (1982) 467-470
- Barin, F., F. Denis, J.P. Chiron, A. Goudeau, B. Yovennt, P. Coursaget, I.D. Mar: Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982/1, 251-253
- Beasley, R.P., G. Chin-Yun Lee, C.H. Roan, L.Y. Hwang, C. C. Lan, F. Y. Huang, C. L. Chen: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983/11, 1099-1102
- Belfrage, S., A. Cederberg: Need hepatitis patients be isolated? *Lancet* 1980/11, 704
- Blum, H.E., E. Walter, W. Gerok: Biologie des Hepatitis B Virus: Molekulare Analysen und klinische Relevanz. *Internist* 26 (1985) 614-620
- Brede, H.D., F. Deinhardt, J. Abb, K.O. Habermehl, G. Maass: Sicherheit von Impfstoffen gegen Hepatitis B. *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983) 754-755
- Brown, J.L., W.F. Carman, H.C. Thomas: The hepatitis B virus. *Clin. Gastroenterol.* 4 (1990) 721-746
- Budkowska, A., P. Dubreuil, F. Capel, J. Pillot: Hepatitis B Virus pre-S gene-encoded antigenic specific and anti pre-S antibody: relationship between anti-Pre response and recovery. *Hepatology* 6 (1986) 360-368
- Charnay, P., M. Gervais, A. Louise, F. Galibert, P. Tiollais: Biosynthesis of hepatitis B virus surface antigen in *Escherichia coli*. *Nature* 286 (1980) 893-895
- Chin, J.: The use of hepatitis B virus vaccine. *New Engl. J. Med.* 307 (1982) 678-679
- Chisari, F. V., P. Filippi, A. McLachlan, D. R. Milich, M. Riggs, S. Lee, R.D. Palmiter, C.A. Pinkert, R.L. Brinster: Expression of hepatitis B virus large envelope polypeptide inhibits hepatitis B surface antigen secretion in transgenic mice. *J. Virol.* 60 (1986) 880-887
- Craven, D.E., Z.L. Awdeh, L.M. Kunches, E.J. Yunis, J.L. Dienstag, B.G. Werner, F. Polk, Dr. R. Snyderman, R. Platt, C.S. Crumpacker, G.F. Grady, C.A. Alper: Non-responsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. *Ann. intern. Med.* 105 (1986) 356-360
- Craxi, A., F. Tine, M. Vinci, P. Almasio, C. Camma, G. Garofalo and L. Pagliaro: Transmission of hepatitis B and hepatitis delta viruses in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: A regression analysis of indicators of risk. *Amer. J. Epidemiol.* 134 (1991) 641-650

- Daschner, F., F. Deinhardt, G. Frosner, H.J. Weise, G. Martini: Hygienische Maßnahmen zur Verhütung und Bekämpfung von Hepatitis A, Hepatitis B, und der Nicht-A, Nicht-B Hepatitis auf Allgemein-, Infektions- und Dialysestationen. *Internist* 22 (1981) 590-594
- Degos, F., C. Brechot, B. Nalpas, G. Duhamel, A.M. Courou-ce, F. Tron, P. Berthelot: Hepatitis B vaccination and alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1983/11, 1498 (letter)
- DeGroot, J.J.: Therapeutic measures after hepatitis B virus infection: postexposure prophylaxis. *Postgrad. med. J.* 63, Suppl. (1987) 33-39
- Dienstag, J.L., B.G. Werner, F. Polk, D.R. Snyderman, D.E. Craven, R. Platt, C.S. Crumpacker, R. Ouellet-Hellstrom, G.F. Grady: Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity and indicators of efficacy. *Ann. intern. Med.* 101 (1984) 34-40
- Favero, M.S., J.E. Maynard, R.T. Leger, D.R. Graham, R.E. Dixon: Guidelines for the care of patients hospitalized with viral hepatitis. *Ann. intern. Med.* 91 (1979) 872-876
- Feinman, S.V., B. Berris, J.C. Sinclair, S. Wilson, D. Wrobel: Inability to detect hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the duodenum of HBsAg-positive persons. *Dig. Dis. Sci.* 26 (1981) 342-345
- Feitelson, M.A.: Products of the "X" gene in hepatitis B and related viruses. *Hepatology* 6 (1986) 191-198
- Francis, D.P., P.M. Feorino, S. McDougal, D. Warfield, J. Getchell, C. Cabradilla, M. Tong, W.J. Miller, L.D. Schultz, F.J. Bailey, W.J. McAleer, E.M. Scolnick, R.W. Ellis: The safety of the hepatitis B vaccine: inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture. *J. Amer. med. Ass.* 256 (1986) 869-872
- Galambos, J.T.: Transmission of hepatitis B from providers to patients: How big is the risk? *Hepatology* 6 (1986) 320-325
- Ganem, D.: Extrahepatic hepadnavirus DNA: What does it mean? *Gastroenterology* 89 (1985) 1429-1430
- Gerlich, W.H.: Die Bedeutung der Gentechnik für die Diagnose und Prevention der Hepatitis-B-Virus-Infektionen. *Internist* 26 (1985) 63-67
- Gerlich, W.H., K.-H. Heermann, R. Thomssen: Wege zu einem optimalen Impfstoff gegen Hepatitis-B-Viren. *Immun. u. Infekt.* 16 (1988) 167-174
- Gill, G. V., D. R. Bell, E. M. Vandervelde: Horizontal transmission of hepatitis B virus amongst British 2nd World War soldiers in South-East Asia. *Postgrad. Med. J.* 67 (1991) 39-41
- Goudeau, A. G. Lesage, F. Denis, J.P. Chiron, B. Yvonnet, F. Barin, P. Coursaget, I.D. Mar: Lack of anti-HBcIgM in neo-nates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983/11, 1103-1104
- Grob, P.J., A. Duffek, H.I. Joller-Jemelka: Hepatitis-B-Impfung - wann ist eine Booster-Injektion nötig? *Schweiz. med. Wschr.* 12 (1985) 394-402
- Hadler, S.C., D.P. Francis, J.E. Maynard, S.E. Thompson, F.N. Judson, D.F. Eckenberg, D.G. Ostrow, P.M. O'Malley, K.A. Penley, N.L. Altman, E. Braff, G.F. Shipman, P.J. Coleman, E.J. Mandel: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *New Engl. J. Med.* 315 (1986) 209-214
- Hoofnagle, J.H., J. Blake, Z. Buskell-Bales: Lack of transmission of type B hepatitis by fiberoptic upper endoscopy. *Clin. Gastroenterol.* 2 (1980) 65
- Iida, H., K. Izumino, M. Asaka, T. Kameyama, M. Takata, Y. Mizumura, S. Sasayama: Membranoproliferative glomerulo-nephritis associated with chronic hepatitis B in adults: patho-genetic role of HBsAg. *Amer. J. Nephrol.* 7 (1987) 319-324
- Ilg, W.: Die aktive Schutzimpfung gegen Hepatitis B. *Internist* 26 (1985) 633-639
- Ilg, W., M. Schmidt, F. Deinhardt, R. Zchoval: Hepatitis B vaccination: How long does protection last? *Lancet* 1984/11, 458
- Imman, R.D.: Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Sem. Arthr. Rheum.* 11 (1982) 406-420
- Ip, H.M., V.C.W. Wong, P.N. Leije, M.C. Kuhns, H.W. Reesink: Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum of HBV DNA. *Lancet* 1989/1, 406-409
- Joffe, B., C.A. Noonan: Hepatitis B virus. New and evolving issues. *Dig. Dis. Sci.* 37 (1992) 1-9
- Kaganov, B.S., N.I. Nisevich, V.F. Uchaikin, V.A. Konev, E. I. Levina, N. N. Sizich, G. V. Chapligina: Acute viral hepatitis B in children: lack of chronicity. *Lancet* 336 (1990) 374-375
- Karim, S.A., R. Thejpal, H.M. Coovadia: Household clustering and intrahousehold transmission patterns of hepatitis B virus infection in South Africa. *Intern. J. Epidemiol.* 20 (1991) 495-497
- Koretz, R. L., K. Chin: Is endoscopy hazardous to your liver? *Dig. Dis. Sci.* 32 (1987) 759-762
- LeBrecque, D.R., J.M. Muhs, L.I. Lutwick, R.F. Woolson, W.R. Hierholzer: The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting - a prospective study. *Hepatology* 6 (1986) 205-208
- Lange, W., K.N. Masihi: Epidemiology and economic importance of hepatitis B in the Federal Republic of Germany. *Postgrad. med. J.* 63, Suppl. 2 (1987) 21-26
- Li, L., M.H. Sheng, S.P. Tong, H.Z. Chen, Y.M. Wen: Trans-placental transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1986/11, 823-824 (letter)
- Lok, A.S.F., C.L. Lai, W.M. Hui, M.T. Matthew, P.C. Wu, S.K. Lam, E.K.Y. Leung: Absence of transmission of hepatitis B by fiberoptic upper gastrointestinal endoscopy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2 (1987) 175-180
- Maier, K.P., H. Haas, R. Urbanke, H. Blum, F. Kluge, H. Berthold, R. Lesch, G. Frosner, F. Deinhardt, W. Gerok: Bedeutung der HBe-Antigens bei akuter HBs-Antigen positiver Hepatitis. *Dtsch. med. Wschr.* 105 (1980) 1179

- Margolis, H.S., M.J. Alter and S.C. Hadler: Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. *Sem. Liv. Disease* 11 (1991) 84-92
- Maupas, P., F. Barin, J.P. Chiron, P. Coursaget, A. Goudeau: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg Carrier state in children. Controlled Trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981/1, 93-99
- Meuer, S.C., H. Dumann, K.H. Meyer zum Btischenfelde, H. Kohler: Low-dose Interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989/1, 15-17
- Meyer zum Btischenfelde, K.H., G. Gerken, G. Hess, M. Manns: The significance of the pre-S region of the hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 3 (1986) 273-279
- Miller, R.H.: Proteolytic self-cleavage of hepatitis B virus core protein may generate serum e antigen. *Science* 236 (1987) 722-725
- Minuk, G. Y., C. E. Bohme, T. J. Bowen, D. I. Hoars, S. Cassol, M.J. Gill, H. deC. Clarke: Efficacy of commercial condoms in the prevention of hepatitis B virus infection. - *Gastroenterology* 93 (1987) 710-714
- Nielson, J.O., O. Dietrichson, P. Elling, P. Christoffersen: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *New Engl. J. Med.* 285 (1971) 1157-1160
- O'Connor, H.J., A.T.R. Axon: Desinfecting endoscopes used on hepatitis B carriers. *Lancet* 1984/1, 631 (letter).
- Pantelick, E. L., A. C. Steere, H. D. Lewis, D. J. Miller: Hepatitis B infection in hospital personnel during an eight-year period. *Amer. J. Med.* 70 (1981) 924-928
- Papaevangelou, G. J.: Epidemiology of hepatitis A and B. *Infection* 15 (1987) 221-227
- Perillo, R.P., L. Gelb, C. Campbell, W. Wellinghoff, F.R. Ellis, L. Overby, R.D. Aach: Hepatitis B antigen DNA polymerase activity, and infection of household contacts with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 76 (1979) 1319-1325
- Polakoff, S.: Acute hepatitis B in patients in Britain related to previous operations and dental treatment. *Brit. med. J.* 293 (1986) 33-36
- Rosenblum, L., W. Darrow, J. Witte, J. Cohen, J. French, P. S. Gill, J. Potterat, K. Sikes, R. Reich. S. Hadler: Sexual practices in the transmission of hepatitis B virus and prevalence of hepatitis delta virus infection in female prostitutes in the United States. *J. Amer. med. Ass.* 267 (1992) 2477-2481
- Rosendahl, C., R. Kretschmer, M.M. Kochen, K. Wegscheider, D. Kaiser: Avoidance of perinatal transmission of hepatitis B virus: Is passive immunisation always necessary? *Lancet* 1983/1, 1127-1129
- Seefeld, U., G. Bansky, M. Jaeger, M. Schmid: Prevention of hepatitis B virus transmission by the gastrointestinal fibre-scope. *Endoscopy* 12 (1981) 238-239
- Seeff, L.B., G.W. Beebe, J.H. Hoofnagle, J.E. Norman, Z. Buskell-Bales, J.G. Waggoner, N. Kaplowitz, R.S. Koff, J.L. Petrini, E.R. Schiff, J. Shorey, M.M. Stanley: A sero-logic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States army. *New Engl. J. Med.* 316 (1987) 965-970
- Shafritz, D.A.: Variants of hepatitis B virus associated with fulminant liver disease. *New Engl. J. Med.* 324 (1991) 1737-1738
- Stevens, C. E.: No increased incidence of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine. *New Engl. J. Med.* 308 (1983) 1163-1164 (Correspondence)
- Szmuness, W., W.R. Oleszko, C.E. Stevens, A. Goodman: Passive-active immunisation against hepatitis B: immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1981/1, 575-577
- Szmuness, W., A.M. Prince, M. Goodman, C. Ehrich, R. Pick, M. Ansari: Hepatitis B immune serum globulin in prevention of non-parenterally transmitted hepatitis B. *New Engl. J. Med.* 290 (1974) 701-706
- Szmuness, W., C.E. Stefens, E.J. Harley, E.A. Zang, W.R. Oleszko, D.C. William, R. Sadosky, J.M. Morrison, A. Kellner: Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk-population in the United States. *New Engl. J. Med.* 303 (1980) 833-841
- Szmuness, W., C.E. Stevens, E.A. Zang, E.J. Harley, A. Kellner: A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology* 1981/1, 377-385
- Tada, H., M. Yanagida, J. Mishina, T. Fujii, K. Baba, S. Ishika-wa, S. Aihara, F. Tsuda, Y. Miyakawa, M. Mayumi: Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 70 (1982) 613-619
- Tassopoulos, N.C., G.J. Papaevangelou, M.H. Sjogren, A. Roumeliotou, Karayannis. J. L. Gerin, R. H. Purcell: Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis B in Greek adults. *Gastroenterology* 92 (1987) 1844-1850
- Thiele, D.: Die Polymerase Chain Reaction (PCR) und ihre Anwendungsmöglichkeiten. *Immun. Infekt.* 19 (1991) 138-142
- Tozlin, N., A. Forbes, M.G. Anderson, I.M. Murray-Lyon: Safety of alcohol after viral hepatitis. *Lancet* 337 (1991) 1079-1080
- Vitvitski-Trepo, L., A. Kay, P. Chevallier, S. De Dinechin, B. Shmoon, E. Mandart, C. Trepo, F. Galibert: Early and frequent detection of HBxAg and/or Anti-HBX in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 12 (1990) 1278-1283
- Zuckermann, A.J.: Controversies in immunization against hepatitis B. *Hepatology* 5 (1985) 1227-1230

3. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

- Aragona, M., F. Caredda, C. Lavarini, P. Farci, S. Macagno, O. Crivelli, E. Maran, R.H. Purcell: Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987/1, 471-480
- Colombo, M., R. Cambiere, M.G. Rumi, G. Ronchi, E. Ninno, R. de Franchis: Longterm delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 85 (1983) 235-239
- Foster, G.R., F.W. Carman, H.C. Thomas: Replication of hepatitis B and delta viruses: Appearance of viral mutants. *Sem. Liv. Dis.* 11 (1991) 121-127
- Gmelin, K., L. Theilmann, P. Czygan, B. Kommerell: Leber-schadigung durch Delta-Virus. *Klinikerzt* 12 (1983) 521-534
- Govindarajan, S., G.C. Kanel, R.L. Peters: Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* 85 (1983) 159-162
- Hansson, B.G., T. Moestrup, A. Widell, E. Nordenfelt: Infection with delta agent in Sweden: introduction of a new hepatitis agent. *J. infect. Dis.* 146 (1982) 472-478
- Hess, G., J. Slusarczyk, B.G. Hansson, W. Baumann, K.-M. Meyer zum Buschenfelde: Infektion mit dem Delta Agens: eine epidemiologische Studie. *Arztl. Lab.* 31 (1985) 280-282
- Jacobson, I.M., J.L. Dienstag: The delta hepatitis agent: viral hepatitis, type D. *Gastroenterology* 86 (1984) 1614-1617
- Lettau, L. A., J. G. McCarthy, M. H. Smith, St. C. Hadler, L. J. Morse, T. Ukena, R. Bessette, A. Gurwitz, W.G. Irvine, H. A. Fields, G. F. Grady, J. E. Maynard: Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *New Engl. J. Med.* 317 (1987) 1256-1262
- Pasetti, G., C. Calzetti, A.D. Antoni, C. Ferrari, A. Penna, F. Fiaccadori: Clinical features of hepatitis delta virus infection in a Northern Italian area. *Infection* 16 (1988) 345-348
- Rizzetto, M.: The delta agent. *Hepatology* 3 (1983) 729-737
- Rizzetto, M., M. Durazzo: Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity. *J. Hepatol.* 13, Suppl. 4 (1991) S116-S118
- Roggendorf, M.: Pathogenese und Epidemiologie der Infektion mit dem Hepatitis Delta Virus. *Z. Gastroenterol. Suppl.* 2 (1987) 1-5
- Rosina, F., G. Saracco, M. Rizzetto: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus. A multicenter study. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 1488-1491
- Sagnelli, E., T. Stroffolini, A. Ascione, F. Bonino, M. Chiara-monte, M. Colombo, A. Craxi, G. Giusti, O. G. Manghisi, G. Pastore, F. Piccinino, M. Rizzetto, M.A. Stazi, M. Totti, G. Verme: The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J. Hepatol.* 15 (1992) 211-215
- Shattock, A., F.M. Irwin, B.M. Morgan, I. Hillary, M.G. Kelly, J.F. Fielding, D. Kelly, D. G. Weir: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously acquired hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Brit. med. J.* 290 (1985) 1377-1380
- Smedile, A.G., Verme, A. Cargnel, P. Dentico, P. Opolon, D. Vergani, P. Farci, F. Caredda, N. Caporaso, C. Trepo, A. Gimson, R. Williams: Influence to delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982/11, 945-947
- Tabor, E., A. Ponzetto, J. Gerin, R. J. Gerety: Does delta agent contribute to fulminant hepatitis? *Lancet* 1983/1, 765-766
- Taylor, J.: Hepatitis delta virus. *J. Hepatol.* 13, Suppl. 4 (1991) S114-S115

4. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ C

- Akahane, Y., M. Kojima, Y. Sugai, M. Sakamoto, Y. Miyazaki, T. Tanaka, F. Tsuda, S. Mishiro, H. Okamoto, Y. Miyakawa, M. Mayumi: Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann. Intern. Med.* 120 (1994) 748-752
- Alberti, A.: Interferon therapy of acute hepatitis C. *Viral Hepatitis* 1 (1995) 37-45
- Allander, T., A. Gruber, M. Naghavi, A. Beyene, T. Soderstrom, M. Bjorkholm, L. Grillner, M. A. A. Persson: Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 345 (1995) 603-607
- Arif, M., M. Al-Swayeh, F. Z. Al-Faleh, S. Ramia: Risk of hepatitis C virus infection among household contacts of Saudi patients with chronic liver disease. *Vir. Hepatit.* 3 (1996) 97-101
- DiBisceglie, A.M.: Hepatitis C. *Lancet* 351 (1998) 351-355
- Bjoro, K., S. Froland, Z. Yun, H. H. Samdal, T. Haaland: Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *New Engl. J. Med.* 331 (1994) 1607-1611
- Blum, H. E.: Variants of hepatitis B, C and D viruses: molecular biology and clinical significance. *Digestion* 56 (1995) 85-95
- Brechot, Ch.: Hepatitis C virus. Molecular biology and genetic variability. *Dig. Dis. Sci.* 41 (1996) 6S-21S
- Brechot, Ch., D. Kremsdorf: Genetic variation of the hepatitis C virus (HCV) genome: random events or a clinically relevant issue? *J. Hepatol.* 17 (1993) 265-268

- Bresters, D., E. P. Mauser-Bunschoten, H. W. Reesink, G. Roosendaal, C. L. van der Poel, R. A. F. M. Chamuleau, P. L. M. Jansen, C. J. Weegink, H. T. M. Cuy-pers, P. N. Leije, H. M. van den Berg: Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 342 (1993) 210-211
- Bronowicki, J.-P., V. Venard, C. Botte, N. Monhoven, I. Gastin, L. Chone, H. Hudziak, B. Rhin, C. Delanoe, A. Le Faou, M.-A. Bigard, P. Gaucher: Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *New Engl. J. Med.* 337 (1997) 237-240
- Dubois, F. J.-C. Desenclos, N. Mariotte, A. Goudeau and the Collaborative Study Group Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: Seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution and risk factors. *Hepatology* 25 (1997) 1490-1496
- Fried, M. W., M. Shindo, T.-L. Fong, P. C. Fox, J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie: Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 102 (1992) 1306-1308
- Garcia-Bengoechea, M., A. Cortes, P. Lopez, J. H. L. Vega, J. I. Emparanza, A. Sarriugarte, E. Santos, J. I. Arenas: Intrafamilial spread of hepatitis C virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 26 (1994) 15-18
- Gillett, P., N. Hallam, J. Mok: Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 28 (1996) 549-552
- Goto, M., S. Fujiyama, S.-I. Kawano, Y. Taura, S. Sato, T. Sato, M. Akahoshi: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 9 (1994) 13-18
- Guadagnino, V., T. Stroffolini, M. Rapicetta, A. Constantino, L. A. Kondili, F. Menniti-Ippolito, B. Caroleo, C. Costa, G. Griffo, L. Loiacono, V. Pisani, A. Foca, M. Piazza: Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: A community based survey in southern Italy. *Hepatology* 26 (1997) 1006-1011
- Healey, C. J., D. B. Smith, J. L. Walker, E. C. Holmes, K. A. Fleming, R. W. G. Chapman, P. Simmonds: Acute hepatitis C infection after sexual exposure. *Gut* 36 (1995) 148-150
- Healey, Ch. J., N. K. Sabharwal, J. Daub, F. Davidson, P.-L. Yap, K. A. Fleming, R. W. G. Chapman, P. Simmonds, H. Chapel: Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screened intravenous immuno-globulin therapy. *Gastroenterology* 110 (1996) 1120-1126
- Hernandez, M. E., M. Bruguera, T. Puyuelo, J. M. Barrera, J. M. S. Tapias, J. Rodes: Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *Hepatology* 16 (1992) 56-58
- Hsu, H. H., T. L. Wright, D. Luba, M. Martin, S. M. Feinstone, G. Garcia, H. B. Greenberg: Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. *Hepatology* 14 (1991) 763-767
- Kaufmann, M., J. Ch. Bode: HCV-Infektionsrisiko in medizinischen Berufen. *Versicherungsmedizin* 49 (1997) 132-134
- Kao, J.-H., Y.-T. Hwang, P.-J. Chen, P.-M. Yang, M.-Y. Lai, T.-H. Wang, D.-S. Chen: Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Amer. J. Gastroenterol.* 91 (1996) 287-292
- Kiyosawa, K., E. Tanaka, T. Sodeyama, K. Yoshizawa, K. Yabu, K. Furuta, H. Imai, Y. Nakano, S. Usuda, K. Uemura, S. Furuta, Y. Watanabe, J. Watanabe, Y. Fukuda, T. Takayama and the South Kiso Hepatitis Study Group: Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. *Gastroenterology* 106 (1994) 1596-1602
- Lampertico, P., M. Rumi, R. Romeo, A. Craxi, R. Soffredini, D. Biassoni, M. Colombo: A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon- α 2b in patients with acute transfusions-associated hepatitis C. *Hepatology* 19 (1994) 19-22
- Martin, P., A. M. Di Bisceglie, C. Kassianides, M. Lisker-Melman, J. H. Hoofnagle: Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 97 (1989) 1559-1561
- Minuk, G., W. Wong, K. Kaita, B. Rosser: Risk factors for hepatitis C virus infection in Canadian patients with chronic type C hepatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 9 (1995) 137-142
- Mitsui, T., K. Iwano, K. Masuko, C. Ymazaki, H. Okamoto, F. Tsuda, T. Tanaka, S. Mishiro: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16 (1992) 1109-1114
- Moradpour D., H. E. Blum: Neue Hepatitisviren. *Internist* 37 (1996) 903-911
- Ohto, H., S. Terazawa, N. Sasaki, K. Hino, C. Ishiwata, M. Kako, N. Ujiie, C. Endo, A. Matsui, H. Okamoto, S. Mishiro: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *New Engl. J. Med.* 330 (1994) 744-750
- Pereira, B. J. G., E. L. Milford, R. L. Kirkman, S. Quan, K. R. Sayre, P. J. Johnson, J. C. Wilber, A. S. Levey: Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *New Engl. J. Med.* 327 (1992) 910-915
- Reinus, J. F., E. L. Leikin, H. J. Alter, L. Cheung, M. Shindo, B. Jett, S. Piazza, J. W.-K. Shih: Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann. intern. Med.* 117 (1992) 881-886
- Roudot-Thoraval, F., J.-M. Pawlotsky, V. Thiers, L. Deforges, P.-P. Girollet, F. Guillot, C. Huraux, P. Aumont, C. Brechot, D. Dhumeaux: Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: A prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 17 (1993) 772-777
- Suzuki, E., S. Kaneko, T. Udoni, T. Tanoue, Y. Hayashi, N. Yoshihara, S. Murakami, N. Hattori, M. Hayashi, S. Sasaoka, T. Mitani, M. Kurono, K. Sawai, K. Kobayashi: Absence of nonpercutaneous transmission of hepatitis C virus in a colony of chimpanzees. *J. Med. Virol.* 39 (1993) 286-291

- Thaler, M. M., C.-K. Park, D. V. Landers, D. W. Wara, M. Houghton, G. Veere-man-Wauters, R. L. Sweet, J. H. Han: Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 338 (1991) 17-18
- Tillmann, H. L., M. P. Manns: Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig. Dis. Sci.* 41 (1996) 27S-40S
- Tumminelli, F., P. Marcellin, S. Rizzo, S. Barbera, G. Corvino, P. Furia, J.-P. Be-nhamou, S. Friinger: Shaving as potential source of hepatitis C virus infection. *Lancet* 345 (1995) 658
- Wejstal, R., A. Widell, A.-S. Mansson, S. Hermodsson, G. Norkrans: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann. intern. Med.* 117 (1992) 887-890
- Yamada, M., S. Kakumu, K. Yoshioka, Y. Higashi, K. Tanaka, T. Ishikawa, M. Ta-kayanagi: Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 39 (1994) 234-239
- Zaaijer, H. L., H. T. M. Cuypers, H. W. Reesink, I. N. Winkel, G. Gerken, P. N. Le-lie: Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 341 (1993) 722-724
- Zeuzem, S., W. K. Roth, G. Herrmann: Virushepatitis C. *Z. Gastroenterol.* 33 (1995) 117-132
- Zimmermann, R., D. Perucchini, J.-C. Fauchere, H. Joller-Jemelka, M. Geyer, R. Huch, A. Huch: Hepatitis C virus in breast milk. *Lancet* 345 (1995) 345-928

5. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ E

- Aggarwal, R., S. R. Naik: Faecal excretion of hepatitis E virus. *Lancet* 340 (1992) 787
- Arankalle, V.A., M.S. Chadha, S.M. Mehendale, K. Banerjee: Outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis among school children. *Lancet* 1988/11, 1199-1200
- Arankalle, V.A., M.A. Sreenivasan, H. Popper, J. Ticehurst, A. Z. Kapikian, K. M. Pavri, R. H. Purcell: Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988/1, 550-553
- Bader, T.F., K. Krawczynski, L.B. Polish, M.O. Favorov: Hepatitis E in a U. S. traveler to Mexico. *New Engl. J. Med.* 325 (1992) 1659
- Balayan, M. S., A. G. Andjaparidze, S. S. Savinskaya, E. S. Ke-tiladze, D.M. Braginsky, A. P. Savino, V.F. Poleschuk: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20 (1983) 23-31
- Bradley, D.W., K. Krawczynski, F.H. Cook, K.A. McCaustland, C.D. Humphrey, J.E. Spelbring, H. Myint, J.F. Maynard: Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27 to 34 nm viruslike particles. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84 (1987) 6277-6281
- Bradley, D.W., M.A. Purdy, G.R. Reyes: Hepatitis E virus genome. Molecular features, expression of immunoreactive proteins and sequence divergence. *J. Hepatol.* 13, Suppl. 4 (1991) 152-S154
- Bradley, D.W., K. Krawczynski, M.J. Beach, M.A. Purdy: Non-A, Non-B hepatitis: toward the discovery of hepatitis C and E viruses. *Semin. Liver Dis.* 11 (1991) 128-145
- Chauhan, A., J.B. Dilawari, S. Jameel, U. Kaur, Y.K. Chawla, M. L. Sharma, N. K. Ganguly: Common aetiological agent for epidemic and sporadic non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 339 (1992) 1509-1510
- Chauhan, A., S. Jameel, J.B. Dilawari, Y. K. Chawla, U. Kaur, N. K. Ganguly: Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 341 (1993) 149-150
- De Cock, K.M., D.W. Bradley, N.L. Sandford, S. Govinda-rajani, J. E. Maynard, A. G. Redeker: Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan. *Ann. intern. Med.* 106 (1987) 227-230
- Fortier, D., Th.L. Treadwell, R.S. Koff: Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: importation from Mexico to Massachusetts. *New Engl. J. Med.* 320 (1989) 1281-1282
- Goldsmith, R., P.O. Yarbough, G.R. Reyes, K.E. Fry, K.A. Gabor, M. Kamel, S. Zakaria, S. Amer, Y. Gaffar: Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet* 339 (1992) 328-331
- Gust, I.D., R.H. Purcell: Report of a workshop: water-borne non-A, non-B hepatitis. *J. infect. Dis.* 156 (1987) 630-635
- Hameel, S., H. Durgapal, C.M. Habibullah, M.S. Khuroo, S.K. Panda: Enteric Non-A, Non-B hepatitis: epidemics, animal transmission, and hepatitis E virus detection by the polymerase chain reaction. *J. med. Virol.* 37 (1992) 263-270
- Joshi, Y.K., S. Babu, S. Sarin, B.N. Tandon, B.M. Gandhi, V.C. Chaturvedi: Immunoprophylaxis of epidemic non-A, non-B hepatitis. *Indian J. med. Res.* 81 (1985) 18-19
- Kane, M.A., D.W. Bradley, S.M. Shrestha, J.E. Manard, E.H. Cook, R. P. Mishra, D. D. Joshi: Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. *J. Amer. Med. Ass.* 22 (1984) 3140-3145
- Kaur, M., K.C. Hyams, M.A. Purdy, K. Krawczynski, W.M. Ching, E.K. Fry, G.R. Reyes, D.W. Bradley, M. Carl: Human linear B-cell epitopes encoded by the hepatitis E virus include determinants in the RNA-dependent RNA polymerase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89 (1992) 3855-3858

- Krawczynski, K., D.W. Bradley, M.A. Kane: Virus associated antigen of epidemic non-A, non-B hepatitis and specific antibodies in outbreaks and in sporadic cases of NANB hepatitis. *Hepatology* 8 (1988) 1223 (abstract)
- Ramalingaswami, V., R.H. Purcell: Waterborne non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988/1, 571-573
- Ray, R., R. Aggarwal, P.N. Salunke, N.N. Mehrotra, G.P. Talwar, S.R. Naik: Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in north India. *Lancet* 338 (1991) 783-784
- Reyes, G.R., M.A. Purdy, J.P. Kirn, K.C. Luk, L.M. Young, E.K. Fry, D.W. Bradley: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247 (1990) 1335-1339
- Reyes, G. R., C. C. Huang, P. O. Yarbough, A. W. Tarn: Hepatitis E virus. Comparison of new and old world isolates. *J. Hepatol.* 13, Suppl. 4 (1991) 155-161
- Skidmore, S.J., P.O. Yarbough, K.A. Gabor, G.R. Reyes: Hepatitis E virus: the cause of a waterborne hepatitis outbreak. *J. med. Virol.* 37 (1992) 58-60
- Ticehurst, J.T.J. Popkin, J.P. Bryan, B.L. Innis, J.F. Duncan, A. Ahmed, M. Iqbal, I. Malik, A.Z. Kapikian, L.J. Legters, R.H. Purcell: Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis in Pakistan: Serologic responses and pattern of virus excretion. *J. med. Virol.* 36 (1992) 84-92
- Tsarev, S.A., S.U. Emerson, G.R. Reyes, T.S. Tsareva, L.J. Legters, I. A. Malik, M. Iqbal, R.H. Purcell: Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89 (1992) 559-563

7. ОСОБЫЕ ФОРМЫ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГЕПАТИТОВ

- Abecassis, M., R. Falk, L. Blendis, J. Falk, B. Langer, P. Greig, R. Superina, S. Strasberg, B. Taylor, M. Glynn, G. Levy: Treatment of fulminant hepatic failure with a continuous infusion of Prostin (PGE1). *Hepatology* 7 (1987) 1104 (Abstract)
- Bernuau, J., A. Goudeau, T. Pognard, F. Dubois, B. Rueff, J.P. Benhamou: Hepatitis A virus infection: an uncommon cause of fulminant hepatitis with a high survival rate. *Hepatology* 5 (1985) 821 (abstract)
- Bismuth, H., D. Samuel, J. Gugenheim, D. Castaing, J. Bernuau, B. Rueff, J.-P. Benhamou: Emergency transplantation for fulminant hepatitis. *Ann. intern. Med.* 107 (1987) 337-341
- Blum, H.E., E. Galun, T.J. Liang, F. von Weizsacker, J.R. Wands: Naturally occurring missense mutation in the polymerase gene terminating hepatitis B virus replication. *J. Virol.* (1991) 1836-1842
- Brunner, G.: Diagnose und Therapie des fulminanten Leberversagens. *Internist* 32 (1991) 256-261
- Capocaccia, L., M. Angelico: Fulminant Hepatic Failure. *Clinical Features, Etiology, Epidemiology and Current Management.* *Dig. Dis. Sci.* 36 (1991) 775-779
- Carman, W.F., E.A. Fagan, S. Hadziyannis, P. Karayiannis, N.C. Tassopoulos, R. Williams, H.C. Thomas: Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology* 14 (1991) 219-222
- Chapman, R.W., D. Forman, R. Peto, R. Smallwood: Liver transplantation for acute hepatic failure? *Lancet* 6 (1990) 32-34
- De Knecht, R.J., S.W. Schalm: Fulminant hepatic failure: to transplant or not to transplant. *Neth. J. Med.* 38 (1991) 131-141
- Devictor, D., L. Desplanques, D. Debray, Y. Ozier, A.M. Dubousset, J. Valayer, D. Houssin, G. Huault: Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 16 (1992) 1156-1162
- Edmond, J., P.P. Aran, P.F. Whittington, C.E. Broelsch, A.L. Baker: Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 96 (1989) 1583-1588
- Farci, P., H.J. Alter, S. Govindarajan, D.C. Wong, R. Engle, R. Lesniwski, I.K. Mushahwar, S.M. Desai, R.H. Miller, N. Ogata and R. H. Purcell: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258 (1992) 135-140
- Harrison, P. M., R. D. Hughes, R. Williams: Acute liver failure. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 8 (1992) 374-379
- Iwatsuki, S., C.O. Esquivel, R.D. Gordon, B.W. Shaw, T.E. Starzl, R. R. Shade, D. H. vanThiel: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin. Liver Dis.* 5 (1985) 325-328
- John, A., C. Grace, R. Waters, T. Trainer: Herpes simplex virus hepatitis. *Gastroenterology* 98 (1990) A 595
- Langley, P.G., R. Keays, R.D. Hughes, A. Forbes, U. Delvos, R. Williams: Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 14 (1991) 251-256
- Lauchart, W.: Akutes Leberversagen: aktuelle hepatologisch-chirurgische Therapieverfahren. *Schweiz. Rdsch. Med.* 81 (1992) 802-803
- Levin, S., T. Hahn: Interferon system in acute viral hepatitis. *Lancet* 1982/1, 592-594
- Liang, T.J., K. Hasegawa, N. Rimon, J.R. Wands, E. Ben-Porath: A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *New Engl. J. Med.* 324 (1991) 1705-9
- Lu, S.C., N. Kaplowitz: Acetaminophen toxicity. In Taylor, M.B., J.L. Gollan, M.A. Peppercorn, M.L. Steer, M.M. Wolfe (eds.): *Gastrointestinal Emergencies.* Williams & Wilkins (1993) p.279
- Luchtrath, H., V. Totovic, F. de Leon: A case of fulminant herpes simplex hepatitis in an adult. *Pathol. Res. Pract.* 179 (1984) 235-241

- Matsunami, H, M Makuuchi, S Kawasaki, S Ishizone, Y Mizusawa, H Kawarasaki, T Takayama Living-related liver transplantation in fulminant hepatic failure *Lancet* 340 (1992) 1411
- Minuk, G Y, T A Sherman, E A Shaffer, S K Kelly A comparative study of the effects of Insulin/Glucagon, infusions, parenteral amino acids and high dose corticosteroids on survival in a rabbit model of acute fulminant hepatitis *Hepatology* 6 (1986) 73-78
- O'Grady, J G, A E S Gimson, C J O'Brien, A Picknell, R D Hughes, R Williams Controlled trials of Charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure *Gastroenterology* 94 (1988) 1186-1192
- Omata, M, T Ehata, O Yokosuka, K Hosoda, M Ohto Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant an severe hepatitis *New Engl J Med* 324 (1991) 1699-704
- Pauwels, A, N Mostefa-Kara, C Florent, V G Levy Emergency liver transplantation for acute liver failure *J Hepatol-ogy* 17 (1993) 124-127
- Rolando, N, G J M Alexander, F Harvey, J Brahm, J Phil-pott-Howard, R Williams Microbial infection a common, covert complication of fulminant hepatic failure, denoting a poor prognosis *Hepatology* 7 (1987) 1065 (abstract)
- Rakela, J, J D Perkins, J B Gross, D H Hayes, D J Plevar, J Ludwig Acute hepatitis failure the emerging role or ortho-topic liver transplantation *Mayo Clin Proc* 64 (1989) 424-428
- Russell, G J, J F Fitzgerald, J H Clark Fulminant hepatic failure *J Pediatr Ill* (1987) 313-319
- Sallie, R, A Rayner, N Naoumov, B Portmann, R Williams Occult HBV in NANB fulminant hepatitis *Lancet* 341 (1993) 123
- Sanchez-Tapias, J M, A Mas, J Costa, M Bruguera, A Mayor, A M Ballesta, C Compernelle, J Rodes Recombi-nant a2-interferon therapy in fulminant viral hepatitis *J Hepatol* 5 (1987) 205-210
- Schafer, D F, B W Shaw Fulminant hepatic failure and ortho-topic liver transplantation *Semin Liver Dis* 9 (1989) 3
- Shana, S B, J L Gollan Fulminant hepatic failure In Taylor, M B, J L Gollan, M A Peppercorn, M L Steer, M M Wolfe (eds) *Gastrointestinal Emergencies Williams & Wil-kins* 1993 (p 226)
- Shimuzu, M, M Ohyama, Y Takahashi, K Udo, M Kojima, M Kmetani, F Tsuda, E Takai, Y Miyakawa, M Mayumi Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis *Gastroenterology* 84 (1983) 604-610
- Smilkstein, M J, G I Knapp, K W Kulig, B H Rumack Efficacy of oral N-Acetylcysteine in the treatment of Acet-aminophen overdose Analysis of national multicenter study (1976-1985) *New Engl J Med* 319 (1988) 1557-1562
- Sternlieb, J M, C B O'Brien, I J Fox, J S Bromberg, D C Dafoe Alprostadil (Prostaglandin E1) in fulminant hepatic failure *Gastroenterology* 98 (1990) 637
- Terazawa, S, M Kojima, T Yamanaka, S Yotsumoto, H Okamoto, F Tsuda, Y Miyakawa, M Mayumi Hepatitis B virus mutants with precore-region defects in two babies with fulminant hepatitis and their mothers positive for antibody to hepatitis B e antigen *Pediat Res* 29 (1991)
- Theilmann, T, C Solbach, U Toex, H M Muller, E Pfaff, G Otto, T Goesser Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure *Europ J Clin Invest* 22 (1992) 569-571
- Vickers, C, J Neuberger, J Buckels, P McMaster, E Elias Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure *J Hepatol* 7 (1988) 143-150
- Williams, R Management of acute liver failure *Postgrad, med J* 64 (1988) 769-771
- Wright, T L, H Hsu, E Donegan, S Feinstone, H Green-berg, A Read, N L Ascher, J P Roberts, J R Lake Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis *Ann intern Med* 115 (1991) 111-112
- Wright, T L, D Mamish, C Combs, M Kirn, E Donegan, L Ferrell, J Lake, J Roberts, N L Ascher Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis *Lancet* 339 (1992) 952-55
- Yotsumoto, S, M Kojima, I Shoji, K Yamamoto, H Okamoto, S Mishiro Fulminant hepatitis related to transmission of hepatitis B variants with precore mutations between spouses *Hepatology* 16 (1992) 31-35

8 ВИРУСОНОСИТЕЛИ

- Alberti, A, L Chemello, D Cavaletto, T Tagger, A Dal Canton, N Bizzaro, G Tagariello, A Ruol Antibody to hepatitis C virus and liver disease in volunteer blood donors *Ann intern Med* 114 (1991) 1010-1012
- Alberti, A, G Morsica, L Chemello, D Cavaletto, F Noven ta, P Pontisso, A Ruol Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV *Lancet* (1992) 340697-98
- Alward, W L M, B J McMahan, D B Hall, W L Heyward, D P Francis, T R Bender The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma *J infect Dis* 151 (1985) 604-609
- Arico, S, M Rizzetto, A Zanetti, S Diana, M Aronone, G Pastore Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptomless HBsAg carriers *Lancet* 1985/11, 356-358
- Brillanti, S, M Foli, S Gaiani, C Masci M Miglioli, L Barbara Persistent hepatitis C viraemia without liver disease *Lancet* 341 (1993) 464 465

- Chang, M -H , L -Y Hwang, H -C Hsu, C -Y Lee, R P Beasley Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period clinical and liver histologic studies *Hepatology* 8 (1988) 374-377
- Farci, P , A Smedile, C Lavarini, P Plantino, O Crivelli, N Caporaso, M Toti, F Bonino, M Rizzetto Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen *Gastroenterology* 85 (1983) 669-673
- Fattovich, G , A Tagger, L Brolo, G Giustina, P Pontisso, G Realdi, A Albert, A Ruol Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers *J infect Dis* 163 (1991) 400-402
- Hoofnagle, J H , D A Shafritz, H Popper Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state *Hepatology* 7 (1987) 758-763
- Koff, R S Management of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier *Semin Liver Dis* 1 (1981) 33-43
- Luo, K X , R Zhou, C He, Z S Liang, S Jiang Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen *J med Virol* 35 (1991) 55-59
- Rizzetto, M , G Verme, S Recchia, F Bonino, P Farci, S Arico, R Calzia, A Picciotto, M Colombo, H Popper Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen *Ann intern Med* 98 (1983) 437-441
- Sakuma, K , T Takahara, K Okuda, F Tsuda, M Mayumi Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine liver function tests a prospective study *Gastroenterology* 83 (1982) 114-117
- Scheiermann, N , E Kuwert, J Remy Hepatitis-B-Virus-Durchseuchung des medizinischen Personals in Arztpraxen *Dtsch med Wschr* 110 (1985) 180-182
- Tabor, E , L B Seeff, R J Gerety Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state *New Engl J Med* 302 (1980) 140-143
- Villa, E , T Barchi, A Grisendi, S Bellentani, L Rubbiani, I Ferretti, M Palma, F Manenti Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage *Lancet* 1982/11,1243-1244

9 ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГЕМОДИАЛИЗА

- Bansky, G , P J Grob, H I Joller-Jemelka, K Zaruba, H Isehn, H J Gloor Non-A-non-B-Hepatitis bei chronisch ha-modialysierten Patienten *Schweiz med Wschr* 114 (1984) 1423-1427
- Benhamou, E , A M Courouce, A Laplanche, P Jungers, J F Tron, J Crossnier Long-term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis *New Engl J Med* 314 (1986) 1110-1111
- Bramwell, S P , J D Briggs, J Stewart, M A Watson, D J Tsakiris, E C Follett, D L McWhinnie, D N H Hamilton Dinitrochlorobenzene skin testing predicts response to hepatitis B vaccine in dialysis patients *Lancet* 1985/1,1412-1415
- Calabrese, G , G Vagelli, R Guaschino, M Gonella Transmission of anti-HCV within the household of haemodialysis patients *Lancet* 338 (1991) 1466 (letter)
- Desmyter, J , G de Groote, J Colaert, M Reynders, E E Reerink Brongers, P N Lene, P J Dees, H W Reesink Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff *Lancet* 1983/11, 1323-1327
- Etspuler, W , L Wagner, G Zouiek, F Deinhardt Aktive Schutzimpfung von Dialysepatienten gegen Hepatitis B *Munch, med Wschr* 129 (1987) 493-495
- Favero, M S , N Deane, R T Leger, A E Sosin Effect of multiple use of dialyzers on hepatitis B incidence in patients and staff *J Amer med Ass* 245 (1981) 166-167
- Gilli, P , M Moretti, S Sofritti, N Marchi, F Malacarne, P L Bedani Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients *Internal J artif Org* 13 (1990) 737-741
- Hayashi, J , K Nakashima, W Kajiyama, A Noguchi, M Morofuji, Y Maeda, S Kashiwagi Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients *Amer J Epidemiol* 134 (1991) 651-656
- Jilg, W , M Schmidt, B Weinel, Th Kinder, H Brass, J Bommer, R Muller, B Schulte, A Schwarzbeck, F Deinhardt Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients *J Hepatol* 3 (1986) 190-195
- Koreth, R , O Stone M Mousa u Mitarb The pursuit of hepatitis in dialysis units *Amer J Nephrol* 4 (1984) 222-226
- Najem, G R , D B Louria, I S Thind, M A Lavenhar, D J Gocke, S E Baskin, A M Miller, H J Frankel, J Notkin, M G Jacobs, B Weiner Control of hepatitis B infection The role of surveillance and isolation in hemodialysis center *J Amer med Ass* 245 (1981) 153-157
- Parfey, P , D Farge, R Forbes Chronic hepatitis in end-stage renal disease comparison of HBsAg-negative and positive patients *Kidney Int* 28 (1985) 959-967
- Simon, N Prevention of non-A, non-B hepatitis in haemodialysis patients by hepatitis B immunoglobulin *Lancet* 1984/11, 1047 (letter)
- Seaworth, B J , L E Garrett, W W Stead, J D Hamilton Non-A, non-B hepatitis and chronic dialysis - another dilemma *Amer J Nephrol* 4 (1984) 235-239
- Shustermann, N , I Singer Infectious hepatitis in dialysis patients *Amer J Kidney Dis* 1987/1X447-450
- Steketee, R W , M E Ziarnik, J P Davis Seroresponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers in Wisconsin *Amer J Epidemiol* 127 (1988) 772-782

- Stevens, C E , H J Alter, P E Taylor, E A Zang, E J Harley, W Szmunes Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis immunogenicity and efficacy *New Engl J Med* 311 (1984) 496-501
- Stevens, C E , W Szmunes, A I Goodman, S A Weseley, M Fotino Hepatitis B vaccine Immune responses in haemodialysis patients *Lancet* 1980/11, 1211-1214
- Szmunes, W , C E Stevens, E J Harley, E A Zang, H J Alter, P E Taylor, D de Vera, G T S Chen, A Kellner Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units efficacy and subtype cross-protection *New Engl J Med* 307 (1982) 1481-1486

10 ДРУГИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

- Marrie, T , A T J McDonald, P E Conen, S F J Boudreau Herpes simplex hepatitis - Use of immunoperoxidase to demonstrate the viral antigen in hepatocytes *Gastroenterology* 82 (1982) 71-76
- Martini, G A Hepatitis in infectious mononucleosis In L Bianchi, W Gerok, K Sickinger, G A Stalder *Virus and the Liver* MTP-Press, 1980 (pp 305-310)
- Phillips, M J , L M Blendis, S Poucell, J Patterson, M Petric, E Roberts, G A Levi, R Superina, P D Greig, R Cameron, B Langer, R H Purcell Syncytial giant-cell hepatitis Sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features *New Engl J Med* 324 (1991) 455-460

11 ЗАБОЛЕВАНИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ, ПОХОЖЕЙ НА ГЕПАТИТ

- Blour, M , R Poupon, J D Grange, O Chazouleres, V G Levy, F Bodin, G Cheymol Hepatotoxicite des medicaments Mise a jour du fichier bibliographique des atteintes hepaticques et des medicaments responsables *Gastroenterol Clin Biol* 16 (1992) 64-88
- Black, M Acetaminophen Hepatotoxicity *Gastroenterology* 78 (1980) 382-392
- Bode, J Ch Arzneimittelschaden der Leber *Dtsch med Wschr* 110 (1985) 1543-1548
- Davis, M Protective agents for acetaminophen overdose *Semin Liv Dis* 6 (1986) 138-147
- Dolle, W Leberschadigung durch Arzneimittel In H Hornbo-stel, W Kaufmann, W Siegenthaler *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, 3 Aufl, Bd IV Thieme, Stuttgart 1986 (S 15 282)
- Farrell, G , D Prendergast, M Murray Halothane hepatitis, detection of a constitutional susceptibility factor *New Engl J Med* 313 (1985) 1310-1314
- Kimura, H , K Akamatsu, H Sakaue, M Nogawa, Y Ohta Fulminant hepatitis induced by cimetidine *J Gastroenterol Hepatol* 3 (1988) 223-226
- Lee, M G , B Hanchard, N P Williams Drug-induced acute liver disease *Postgrad, med J* 65 (1989) 367-370
- Maier, K -P Die Behandlung der akuten Hepatitis *Verh dtsch Ges inn Med* 90 (1984) 191-197
- Mitchell, M C , St Schenker, G R Avant, K V Speeg Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity in rats *Gastroenterology* 81 (1981) 1052-1060
- Moore, D H , G D Benson Prolonged halothane hepatitis, prompt resolution of severe lesion with corticosteroid therapy *Dig Dis Sci* 31 (1986) 1269-1272
- Prescott, F , R N Illingworth, J A Critchley, M J Stewart, R D Adam, A T Proudfoot Intravenous N-acetylcysteine the treatment of choice for paracetamol poisoning *Brit med J* 1979/111, 1097-1100
- Zimmerman, H J Drug-induced liver disease In Taylor, M B , J L Gollan, M A Peppercorn, M L Steer, M M Wolfe (eds) *Gastrointestinal Emergencies* Williams & Wilkins Baltimore, 1992 (p 290)

12-3 ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

- Blum, H E , T J Liang, J R Wands Cloning and complete nucleotide sequence analysis of extra-chromosomal hepatitis B virus (HBV) variant DNA from the liver of a patient serologically immune to HBV infection *Hepatology* 10 (1989) 641 (abstract)
- Bonino, F , F Rosina, M Rizzetto, R Rizzi, E Chiaberge, R Tardanico, Fa Callea, G Verme Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe *Gastroenterology* 90 (1986) 1268-73
- Brook, M G , J A McDonald, P Karayiannis, L Caruso, G Forster, Z R W Harris, H C Thomas Randomized controlled trial of interferon alfa 2A (Roferon-A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection factors that influence response *Gut* 30 (1989) 1116-1122
- Brunetto, M R , F Liveni, G Rocca, D Criscuolo, E Chiaberge, M Capalbo, E David, G Verme, F Bonino Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen *Hepatology* 10 (1989) 198-202
- Carman, W F , S Hadziyannis, M J McGarvey, M R Jacyna, P Karayiannis, A Makris Mutation preventing formation of hepatitis Be antigen in patients with chronic hepatitis B infection *Lancet* 1989/11, 588-590
- Carman, W F , M R Jacyna, P Karayiannis, S Hadziyannis, M J McGarvey, A Makris, H C Thomas Occurrence of a novel translational stop codon in the pre-core/core gene of HBV in anti-HBe positive patients with chronic hepatitis and persistent HBV replication *Hepatology* 10 (1989) 582 (abstract)

- Carreno, V, I Mora Combination of recombinant interferons alpha and gamma in treatment of chronic hepatitis B *Lancet* 1987/11, 1086 (letter)
- Carreno, V, A Moreno, F Galiana, F J Bartolome Alpha-and gamma-interferon versus alpha-interferon alone in chronic hepatitis B A randomized controlled study *J Hepatol* 17 (1993) 1321-1325
- Casemann, W H, J Eisenburg, P H Hofschneider, R Koshy P- and g-Interferon in chronic active hepatitis B, a pilot trial of short-term combination therapy *Gastroenterology* 96 (1989) 449-455
- Davis, G L, J H Hoofnagle Interferon in viral hepatitis role in pathogenesis and treatment *Hepatology* 6 (1986) 1038-1041
- De Jongh, F E, H L A Janssen, R A de Man, W C H Hop, S W Schalm, M van Blankenstein Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver *Gastroenterology* 103 (1992) 1630-1635
- Editorial A Trial Group of the European Association for the Study of the Liver Steroids in chronic B-Hepatitis A randomized, doubleblind, multinational trial on the effect of low-dose, long-term treatment on survival *Liver* 6 (1986) 227-232
- Fattovich, G, L Brollo, S Boscaro, P Pontisso, G Giustina, C Criscuolo, D Maladorno, A Albert, G Realdi, A Ruol Long-term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B *J Hepatol* 9 (1989) 331-337
- Fattovich, G, L Brollo, P Pontisso, E Pornaro, M Rugge, A Albert, G Realdi Levamisole therapy in chronic type B hepatitis, results of a double blind randomized trial *Gastroenterology* 91 (1986) 692-696
- Fattovich, G, L Brollo, S Boscaro, P Pontisso, G Giustina, D Criscuolo, D Maladorno, A Albert, G Realdi, A Ruol Long-term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B *J Hepatol* 9 (1989) 331-337
- Fattovich, G, P Farci, M Rugge, L Brollo, A Mandas, P Pontisso, G Giustina, M E Lai, F Belussi, G Busatto, A Balestrieri, A Ruol, A Albert A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg *Hepatology* 15 (1992) 584-589
- Fattovich, G, G Giustina, L Brollo, M Guido, P Pontisso, F Noventa, A Albert Therapy for chronic hepatitis with lymphoblastoid interferon-alpha and levamisole *Hepatology* 16 (1992) 1115-1119
- Feinman, S V, B Berris, R Sooknanan, B Fernandes, S Bojarski Effects of interferon-alpha therapy on serum and liver HBV-DNA in patients with chronic hepatitis B *Dig Disc Sci* 37 (1992) 1477-1482
- Foster, G R, R D Goldin, A Hay, M J McGarcey, G R Stark, H C Thomas Expression of the terminal protein of hepatitis B virus is associated with failure to respond to interferon therapy *Hepatology* 17 (1993) 757-762
- Garcia, G, C I Smith, J I Weissberg, M Eisenberg, J Bissett, P V Nair, B Mastre, S Rosno, D Roskamp, K Watre-man, R B Pollard, M J Tong, B W Brown, W S Robinson, P B Gregory, Th C Mengan Adenin arabinosid mono-phosphate (vidarabine phosphate), in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B *Ann intern Med* 107 (1987) 278-285
- Heijtink, R A, P Smal, F J tenKate, J Kruning and S W Schalm Detection of HBV-DNA in liver biopsy and serum its significance in the selection of hepatitis B patients for antiviral therapy *Antiviral Res* 7 (1987) 329-340
- Hoofnagle, J H, M Peters, K D Mullen, D B Jones, V Rustgi, A Di Bisceglie, C Hallahan, Y Park, C Meschivitz and E A Jones Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B *Gastroenterology* 95 (1988) 1318
- Hoofnagle, J H Innovative therapies for chronic hepatitis B In Meyer zum Buschenfelde, K H, Hoofnagle, J H, M Manns (eds) *Immunology and Liver* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1993 (p 120)
- Hoofnagle, J H, A M Di Bisceglie, H G Waggoner, Y Park Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B *Gastroenterology* 104 (1993) 1116-1121
- Janssen, H L A, S W Schalm, L Berk, R A de Man, R A Heijtink Repeated courses of alpha-interferon for treatment of chronic hepatitis type B *J Hepatol* 1993 (Suppl 3) S47-S51
- Kakumu, S, A Fuji, K Yoshioka, H Tahara, Y Hirofuji, K Murase, T Aoi Pilot study of recombinant human interleukin 2 for chronic type B hepatitis *Hepatology* 8 (1988) 487-492
- Katkov, W N, J L Dienstag Prevention and therapy of chronic viral hepatitis *Semin Liver Dis* 11 (1991) 165-174
- Korenmann, J, B Baker, J Waggoner, J E Everhart, A M Di Bisceglie, J H Hoofnagle Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy *Ann intern Med* 114 (1991) 629-634
- Lai, Ch L, A S F Lok, H J Lin, P C Wu, E K Yeoh, C Y Yeung Placebo-controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese HBsAg-carrier children *Lancet* 1987/1, 877
- Idenheim, J, F Yao, M C Martin, P B Gregory, C Mangels, G Garcia Survival in chronic hepatitis B A 15-year follow-up *Hepatology* 18 (1993) 251 (abstract)
- Lam, K C, C L Lai, C Trepro, P C Wu Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis *New Engl J Med* 304 (1981) 380-386
- Lok, A S F, P C Wu, C L Lai, E K Y Leung Long-term follow-up in a randomized controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection *Lancet* 1988/11, 298-302
- Lok, A S F, C L Lai, H T Chung, J Y N Lau, E K Y Leung, L S K Wong Morbidity and mortality from chronic hepatitis B virus infection in family members of patients with malignant and nonmalignant hepatitis B virus-related chronic liver diseases *Hepatology* 13 (1991) 834-837

- Lok, A S F, O C K Ma, J N Lau Interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection Effects on hepatitis B virus DNA in the liver *Gastroenterology* 100 (1991) 756-761
- Mutchnick, M G, H D Appelman, H T Chung, E Aragona, T P Gupta, G D Cummings, J G Waggoner, J J Hoofnagle, D A Shafritz Thymosin treatment of chronic hepatitis B A Placebo-controlled pilot trial *Hepatology* 14 (1991) 409-415
- Nair, P V, M J Tong, D Stevenson, D Roskamp, C Boone Effects of short-term, high-dose prednisone treatment of patients with HBsAg positive chronic active hepatitis *Liver* 5 (1985) 8-12
- Nevens, F, P Goubau, P van Eyken, J Desmyter, J Desmet, V Fevery Treatment of decompensated viral hepatitis B-induced cirrhosis with low doses of interferon alpha *Liver* 13 (1993) 15-19
- Pastore, G, T Santantonio, M Milella, L Monno, R Mo-schetta, L Pollice Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon *J Hepatol* 14 (1992) 221-325
- Perrillo, R P Interferon-therapie for chronic type B, hepatitis the promise comes of age *Gastroenterology* 96 (1989) 532-536
- Perrillo, R P, F G Regenstein, M G Peters, K DeSchryver-Kecskeneti, C J Bodicky, C R Campbell, M C Kuhns Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis *Ann intern Med* 108 (1988) 95-100
- Perrillo, R P Interferon in the management of chronic hepatitis B *Dig Dis Sci* 38 (1993) 577-593
- Perrillo, R P Antiviral therapy of chronic hepatitis B past, present, and future *J Hepatol* 17 (Suppl 3) 1993 S56-S63
- Poitrine, A, S Chousterman, M Chousterman, S Naveau, M N Thang and J Chaput Lack of in vivo activation of the interferon system in HBsAg-positive chronic active hepatitis *Hepatology* 5 (1985) 171-174
- Renault, P F, J H Hoofnagle Side effects of alpha interferon *Semin Liver Dis* 9 (1989) 273-277
- Ruiz-Moreno, M Chronic hepatitis B in children Natural history and treatment *J Hepatol* 17 (Suppl 3) 1993 S64-S66
- Ruiz-Moreno, M, M H Rua, J Molina, G Moraleda, A Moreno, J Garcia-Aguado, V Carreno Prospective, randomized controlled trial of interferon-alpha in children with chronic hepatitis B *Hepatology* 13 (1991) 135-139
- Ruiz-Moreno, M, M J Rua, G Moraleda, L Guardia, A Moreno, V Carreno Treatment with interferon gamma versus interferons alfa and gamma in children with chronic hepatitis B *Pediatrics* 90 (1992) 254-258
- Tine, F, A Liberati, A Craxi, P Almasio, L Pagliaro Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B A meta-analysis of the published literature *J Hepatol* 18 (1993) 154-162
- Tong, M J J S Nystrom, A G Redeker, G J Marshall Failure of transfer-factor therapy in chronic active type B hepatitis *New Engl J Med* 295 (1976) 209-211
- Weller, J V D, V Carreno, M J F Fowler, J Monjardino, D Makinen, H C Thomas, S Sherlock Acyclovir inhibits hepatitis B virus replication in man *Lancet* 1982/1, 259

12-4 ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

- Alberti, A, G Morisca, L Chemello, D Cavalletto, F Noventa, P Pontisso, A Ruol Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV *Lancet* 340 (1992) 697-698
- Andreone, P, C Cursaro, A Gramenzi, A Buzzzi, R Miniero, G Sprovieri, G Gasbarrini Indomethacin enhances serum 2'5'-oligoadenylate synthetase in patients with hepatitis B and C virus chronic active hepatitis *Hepatol* 21 (1994) 984-988
- Arber, N, M Moshkowitz, F Konikoff, Z Halpern, A Hallak, M Santo, E Tiom-ny, M Baratz, T Gilat Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection *Dig Dis Sci* 40 (1995) 243-2433B
- Bekkering, Frank C J T Brouwer, G Leroux-Roels, H Van Vlierberghe, A Ele-waut, S W Schalm Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high-dose interferon in non-responders to standard therapy *J Hepatol* 28 (1998) 960-964
- Bellobuono, A, L Mondazzi, S Tempini, E Silini F Vicari, G Ideo Ribavirin and interferon-a combination therapy vs interferon-oc alone in the re-treatment of chronic hepatitis C randomized clinical trial *J Vir Hepatitis* 4 (1997) 185-191
- Berg, T, U Hopf Therapie der chronischen Virushepatitis *Dtsch med Wschr* 122 (1997) 1593-1598
- Blum, H E, K P Maier, G Strohmeyer Aktuelle Therapie der chronischen Virushepatitis *Dtsch med Wschr* 120 (1995) 295-300
- Boyer, N, P Marcellin, C Degott, F Degos, A G Saimot, S Eringer J P Benha-mou and the Comite des Anti-Viriaux Recombinant interferon-a for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus *J Infect Dis* 165 (1992) 723-726
- Braconier J H, O Paulsen, K Engman, A Widell Combined alpha-interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C A pilot study *Scand J Infect Dis* 27 (1995) 325-329

- Brillanti, S, M Foli, S Gaiani, C Masci, M Miglioli, L Barbara Persistent hepatitis C viraemia without liver disease *Lancet* 341 (1993) 464-465
- Brillanti, S, M Miglioli, L Barbara Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders Italian experience *Hepatology (Suppl 2)* 23 (1995) 13-16
- Cassani, F, M Cataleta, P Valentini, P Muratori, F Giostra, R Francesconi, L Muratori, M Lenzi, G Bianchi, D Zauli, F B Bianchi Serum autoantibodies in chronic hepatitis C Comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile *Hepatology* 26 (1997) 561-566
- Chemello, L, L Cavalletto, E Bernardinello, M Guido, P Pontisso, A Alberti The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C *J Hepatol (Suppl 2)* 23 (1995) 8-12
- Chemello, L, L Cavalletto, C Casarin, P Bonetti, E Bernardinello, P Pontisso, C Donada, F Belussi, S Martinelli, A Alberti, and the Tri Veneto Viral Hepatitis Group Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response to interferon- α in chronic hepatitis C *Ann Intern Med* 124 (1996) 1058-1060
- Chemello, L, P Bonetti, L Cavalletto, F Talato, V Donadon, P Casarin, F Belussi, M Frezza, F Noventa, P Pontisso, L Benvegna, C Casarin, A Alberti, and the Tri Veneto Hepatitis Group Randomized trial comparing three different regimes of α -2a-interferon in chronic hepatitis C *Hepatology* 22 (1995) 700-706
- Colloredo, G, G Bellati, A Ricci, G Leandro, B Brugnetti, A Redaelli, A Bellobuono, F Bissoli, E Civardi, C Santambrogio, A Scalori, L Roffi, G Ideo Prediction of relapse after complete response to interferon for chronic hepatitis C *J Hepatol (Suppl 1)* 25 (1996) 87
- Coltori, M, M Romano, M Persico, F Morisco, C Tuccillo, N Caporaso Hepatitis C virus RNA in serum and liver histology in asymptomatic anti-HCV positive subjects *Infection* 23 (1995) 33-37
- Craxi, A, V Di Marco, C Camma, P Almasio, S Magrin Duration of HCV infection as a predictor of nonresponse to interferon *Dig Dis Sci* 41 (1996) 86S-92S
- Deutsch, M, S Dourakis, E K Manesis, A Gioustozi, G Hess, A Horsch, S Hadziyannis Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy *Hepatology* 26 (1997) 206-210
- Dienstag J L Management of chronic hepatitis C A consensus *Gastroenterology* 113 (1997) 375
- Dusheiko, G, H Schmilovitz-Weiss, D Brown, F Me Omish, P-L Yap, S Sher-lock, N Me Intyre, P Simmonds Hepatitis C virus genotypes an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease *Hepatology* 19 (1994) 13-18
- Enomoto, N, C Sato Clinical relevance of hepatitis C virus quasispecies *J Vir Hepatit* 2 (1995) 267-272
- Fargion, S, A L Fracanzani, M Sampietro, V Molteni, R Boldorini, M Mattioli, B Cesana, G Lunghi, A Piperno, C Valsecchi, G Fiorelli Liver iron influences the response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C *Europ J Gastroenterol Hepatol* 9 (1997) 497-503
- Gerken, G, G Teuber, B Goergen, K H Meyer zum Buschenfelde Interferon-alpha retreatment in chronic hepatitis C *J Hepatol (Suppl 1)* 22 (1995) 118-121
- Gordon, S C Extrahepatic manifestations of hepatitis C *Dig Dis* 14 (1996) 157-168
- Cumber, S C, S Chopra Hepatitis C A multifaceted disease *Ann Intern Med* 123 (1995) 615-620
- Healey, C J, R W G Chapman, K A Fleming Liver histology in hepatitis C infection a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases *Gut* 37 (1995) 274-278
- Heinrich, D, K P Maier Behandlung der chronischen Virushepatitis mit Ace-thylsalicylsäure *Schweiz Med Wschr* 125 (1995) 755-757
- Heller, J, J Musiolik, A Homrighausen, T Sauerbruch, U Spengler Vorkommen und Bedeutung von Autoantikörpern im Rahmen der Interferontherapie der chronischen Hepatitis C *Dtsch med Wschr* 121 (1996) 1179-1183
- Helmreich-Becker, I, W Godderz, W-J Mayet, K-H Meyer zum Buschenfelde, A W Lohse Die Minilaparoskopie in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen *Endoskopie heute* 2 (1997) 195-200
- Hensel, F J, T Heintges, W Petry, C Niederau, D Haussinger Verlaufsformen der chronischen Hepatitis C bei viralen Koinfektionen und zusätzlichen Lebererkrankungen *Dtsch med Wschr* 123 (1998) 161-166
- Hermann, R, K P Maier Therapie der chronischen Hepatitis C bei Interferon-versagen *Dtsch med Wschr* 122 (1997) 1049-1054
- Hinrichsen, H, W E Schmidt Interferone und Nucleosidanaloga Neue Perspektiven in der Therapie chronischer Virushepatitiden *Internist* 39 (1998) 95-104
- Hoofnagle, J H, A M Di Bisceglie The treatment of chronic viral hepatitis *New Engl J Med* 336 (1997) 347-356
- Hopf, U, C Niederau, G Kleber, W E Fleig Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C *Z Gastroenterol* 35 (1997) 971-986
- Houglum, K, A Venkataramani, K Lyche, M Chojkier A pilot study of the effects of α -tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C *Gastroenterology* 113 (1997) 1069-1073
- Ishak, K, A Baptista, L Bianchi, F Callea, J De Groote, F Gudat, H Denk, V Desmet, G Korb, R N M Mac Sween, M J Phillips, B G Portmann, H Poulsen, P J Scheuer, M Schmid, H Thaler Histological grading and staging of chronic hepatitis *J Hepatol* 22 (1995) 696-699
- Karino, Y J Toyota, M Sugawara, K Higashino, T Sato T Ohmura, T Suga, Y Okuuchi, T Matsushima Early loss of serum hepatitis C virus RNA can predict a sustained response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C *Am J Gastroenterol* 92 (1997) 61-68

- Kobayashi, Y, S Watanabe, M Konishi, M Yokoi, R Kakehashi, M Kaito, M Kondo, Y Hayashi, T Jomori, S Suzuki Quantitation and typing of serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis treated with inter-feron-P *Hepatology* 18 (1993) 1319-1325
- Koizumi, K, N Enomoto, M Kurosaki, T Murakami, N Izumi, F Marumo, C Sato Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment *Hepatology* 22 (1995) 30-35
- Lai, M -Y J -H Kao, P -M Yang J -T Wang, P -J Chen, K -W Chan J -S Chu, D -S Chen Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C *Gastroenterology* 111 (1996) 1307-1312
- Lam, N P, L J De Guzman, D Pitrak T J Layden Clinical and histologic predictors of response to interferon- α in patients with chronic hepatitis C viral infection *Dig Dis Sci* 39 (1994) 2660-2664
- Lindsay, K L, G L Davis, E R Schiff, H C Bodenheimer, L A Balart J L Diens-tag, R P Perillo, C H Tamburro, H S Goff, G T Everson, M Silva, W N Katkov, Z Goodman, J Y N Lau, G Maertens, J Gogate, B Sanghvi, J Al-brecht, and the Hepatitis Interventional Therapy Group Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C A randomized multicenter trial *Hepatology* 24 (1996) 1034-1040
- Maier, K P Iron, HCV and the liver *China NatLJ New Gastroenterol* 3 (1997) 61-63
- Manesis, E K, Ch Papajoannou, A Gioustozi, G Kafiri, J Koskinas, S J Had-ziyannis Biochemical and virological outcome of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa-2b for 6 or 12 months A 4-year-follow-up of 211 patients *Hepatology* 26 (1997) 734-739
- Marcellin, P, N Boyer, J -P Behamou, S Eringer Interferon- α therapy for chronic hepatitis C in special patient populations *Dig Dis Sci* 41 (1996) 126 S-130 S
- Marcellin, P, N Boyer, C Degott, M Martino-Peignoux, V Duchatelle, E Gio-stra, J Areias, S Eringer, J -P Benhamou Long-term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha interferon *Liver* 14 (1994) 302-307
- Martinot-Peignoux, M, P Marcellin, M Pouteau, C Castelnau, N Boyer, M Poliquin, C Degott, I Descombes, V Le Breton, V Milotova J P Benhamou, S Eringer Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C *Hepato-logy* 22 (1995) 1050-1056
- Michielsen, P P, E I Hauben, A M Ramon, E A Van Marck, P A Pelckmans Serum aminotransferase levels and histological disease in chronic hepatitis C *Acta Gastro-Enterolog Belg* 60 (1997) 11-14
- Van Ness, M M, A M Diehl Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 111 (1989) 473-478
- Olynyk, J K, K R Reddy A M Di Bisceglie, L J Jeffers, T I Parker J L Radick, E R Schiff, B R Bacon Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C *Gastroenterology* 108 (1995) 1104-1109
- Pardo, M, I Castillo, H Oliva, A Fernandez-Flores, R Barcena, M A De Peuter, V Carreno A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C *Hepatology* 26 (1997) 1318-1321
- Picciotto, A, G Varagona, F Valle, D A Coviello, G Lapertosa, G Celle Interferon therapy in chronic hepatitis C Evaluation of low dose maintenance schedule in responder patients *Hepatol* 17 (1993) 359-363
- Poynard, T, P Bedossa, M Chevallier, P Mathurin, C Lemonnier, C Trepø, P Couzigou J L Payen, M Sajus J M Costa, M Vidaud J C Chaput and the Multicenter Study Group A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis *New Engl J Med* 332 (1995) 1457-1462
- Poynard, T, P Bedossa, P Opolon Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C *Lancet* 349 (1997) 825-832
- Poynard, T, V Leroy, M Cohard, T Thevenot, P Mathurin, P Opolon, J P Zar-ski Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C effects of dose and duration *Hepatology* 24 (1996) 778-789
- Poynard, T, P Marcellin, S S Lee, Ch Niederau, G S Minuk, G Ideo, V Bain J Heathcote, St Zeuzem, Ch Trepø, J Albrecht Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus *Lancet* 352 (1998) 1426-1432
- Prieto, M, V Olaso, C Verdu J Cordoba, C Gisbert, M Rayon, D Carrasco, M Berenguer, M D Higon, J Berenguer Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction *Hepatology* 22 (1995) 413-417
- Rambusch, E G, H Wedemeyer, H L Tillmann, S Heringlake, M P Manns Die Bedeutung einer Koinfektion mit dem Hepatitis-G-Virus für die chronische Hepatitis - ein Review der Literatur *Z Gastroenterol* 36 (1998) 41-53
- Rasi, G, D Di Virgilio, M G Mutchnick, F Colella, P Sinibaldi-Vallebona, P Pierimarchi, B Valli, E Garaci Combination thymosin α 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C *Gut* 39 (1996) 679-683
- Rossini, A, A Ravaggi, L Biasi, E Agostinelli, L Bercich, G B Gazzola, F Callea, E Radaeli E Cariani Virological response to interferon treatment in hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis *Hepatology* 26 (1997) 1012-1017

- Saez Royuela F, J C Porres A Moreno, I Castillo, G Martinez, F Galiana, V Carreno High doses of recombinant α -interferon for chronic hepatitis C A randomized, controlled trial *Hepatology* 13 (1991) 327-331
- Sangiovanni, A, R Morales, G C Spinzi, M G Rumi, A Casiraghi, R Ceriani, E Colombo, M Fossati, A Prada, E Tavani, G Minoli Interferon alfa treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels A pilot randomized controlled study *Hepatology* 27 (1998) 853-856
- Schalm, S W, J T Brouwer, L Chemello, A Alberti, A Bellobuono, G Ideo, R Schwartz, O Weiland Interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C *Dig Dis Sci* 41 (1996) 131 S-134 S
- Schvarcz, R, Y Ando, A Sonnerborg, O Weiland Combination treatment with interferon alfa-2 b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone Swedish experience *Hepatology* (Suppl 2) 23 (1995) 17-21
- Serfaty, L, O Chazouilleres, J-M Pawlotsky, T Andreani, C Pellet, R Poupon Interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity *Gastroenterology* 110 (1996) 291-295
- Shakil, A O, C Conry-Cantilena, H J Alter, P Hayashi, D E Kleiner, V Tedeschi, K Krawczynski, H S Conjeevaram, R Sallie, A M Di Bisceglie and the Hepatitis C Study Group Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus clinical, biochemical, virologic, and histologic features *Ann Intern Med* 123 (1995) 330-337
- Shiratori, Y, N Kato, O Yokosuka, F Imazeki, E Hashimoto, N Hayashi, A Na-kamura, M Asada, H Kuroda, N Tanaka, Y Arakawa, M Omata for the To-kyo-Chiba Hepatitis Research Group Predictors of efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection *Gastroenterology* 113 (1997) 558-566
- VanThiel, D H, L Friedlander, R J Kania, P J Molloy, T Hassanein, H Faruki A preliminary experience with GM-CSF plus interferon in patients with HBV and HCV resistant to interferon therapy *J Vir Hepat* (Suppl 1) 4 (1997) 101-106
- Tong, M J, L M Blatt, J G Me Hutchison, R L Co, A Conrad Prediction of response during interferon alfa 2 b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics a comparison *Hepatology* 26 (1997) 1640-1645
- Tong, M J, N S El-Farra, A R Reikes, R L Co Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C *New Engl J Med* 332 (1995) 1463-1466
- Vial, T J Descotes Clinical toxicity of the interferons *Drug Safety* 10 (1994) 115-150
- Villa, E, P Buttafoco, A Merighi, A Grottola, I Ferretti, A Ferrari, F Callea, P Trande, A M Rebecchi, F Manenti Selection of more pathogenic hepatitis C virus genotyp II during long-term follow-up of interferon-treated patients *J Mol Med* 73 (1995) 249-254
- Willson, R A Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis *Am J Gastroenterol* 92 (1997) 4-17
- Yamada, G, M Takatani, F Kishi, M Takahashi, T Doi, T Tsuji, S Shin, M Tan-no, M S Urdea J A Kolberg Efficacy of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C patients depends primarily on hepatitis C virus RNA level *Hepatology* 22 (1995) 1351-1354
- Yang, S-S, C-H Wu, C-S Huang, M-S Ho, M-Y Lai, J-H Kao, D-S Chen Early interferon therapy and abortion of posttransfusion hepatitis C viral infection *Clin Gastroenterol* 21 (1995) 38-41
- Yano, M, H Kumada, M Kage, K Ikeda, K Shimamatsu, O Inoue, E Hashimoto J H Lefkowitz J Ludwig, K Okuda The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C *Hepatology* 23 (1996) 1334-1340
- Zarski J-P, M Maynard-Muet, S Chousterman, M Baud, R Barnoud, A Aber-gel, Y Bacq J-M Combis, X Causse, A Tran, F Oberti, A Minello, S Bres-son-Hadni, F Bailly, J-J Raabe, V Leroy, L Hamici, T Hicham, M-F St Marc Girardin Tenoxicam, a non-steroid anti-inflammatory drug, is unable to increase the response rate in patients with chronic hepatitis C treated by alpha interferon *Hepatology* 27 (1998) 862-867

12-5 ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

- Chossegros, P, T Fontanges, P Chevallier, M Chevallier, P Barlet, C Trepo HIV coinfection and chronic HDV hepatitis in drug addicts a dismal hepatic prognosis *J HepatoL, Suppl* 7 (1988) 21
- Rizzeto, M, B H Hoyer, R H Purcell Hepatitis delta virus infection In Vyas, G N, J L Dienstag, J H Hoofnagle *Viral Hepatitis and Liver Disease* Grune & Stratton, Orlando, Florida 1984 (pp 371-378)
- Samuel, D, L Zignego, B Fabiani, D Castaing, C Serres, A Bismuth, M Reynes, J P Benhamou, C Brechot, H Bismuth Medium term results of liver transplantation in cirrhosis due to hepatitis delta virus (HDV) infection *J HepatoL, Suppl* 7 (1988) 75

12-6 АУТОИММУННЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

- Czaja, A J, H V Ammon, W H J Summerskill Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission *Gastroenterology* 78 (1980) 518-523

- Czaja, A J, J Rakela, J Ludwig Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis *Gastroenterology* 95 (1988) 448-453
- Davis, G L, A J Czaja, J Ludwig Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticosteroid treated hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis *Gastroenterology* 87 (1984) 1222-1227
- Geubel, A Les manifestations systemiques de l'hepatite chronique agressive *Acta gastroenterol belg* 37 (1974) 192-206
- Johnson, P P, I G McFarlane and A L W F Eddleston The natural course and heterogeneity of autoimmune-type chronic active hepatitis *Semin Liver Dis* 11 (1991) 187-196
- Johnson, P J, I G McFarlane Meeting report International autoimmune hepatitis group *Hepatology* 18 (1993) 998-1005
- Keating, J J, C J O'Brien, A J Stellon Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis an analysis of 204 patients *Quart J Med* 237 (1987) 59-64
- Mackinnon, M, W G E Cooksley, R A Smallwood Chronic hepatitis pathogenesis and treatment *Austr J Med* 16 (1986) 101-107
- Maddrey, W C, L Contos Therapeutic Concepts for the Management of Idiopathic Autoimmune Chronic Hepatitis *Semin Liver Dis* 11 (1991) 248-255
- Manns, M Autoantibodies and antigens in liver diseases-updated *J Hepatol* 9 (1989) 272-280
- McFarlane, I G, J E Hegarty, C G McSorely, R Williams Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis *Lancet* 1984/11, 954-956
- Nouri-Aria, C T, J E Hegarty, J Graeme, J M Alexander, F Eddleston, R Williams Effect of corticosteroids on suppressor-cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis *New Engl J Med* 307 (1982) 301-304
- Sanchez-Urdazpal, L, A J Czaja, B v Hoek, A F Ruud, Krom and Russell, H, J Wiesner Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis *Hepatology* 15 (1991) 215-221
- Schaffner, F Autoimmune chronic active hepatitis three decades of progress In H Popper, F Schaffner *Progress in Liver Disease* Grune & Stratton, Orlando, Florida 1986 (p 485)
- Stellon, A J, A Davies, J Compston, R Williams Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corti-costeroid therapy *Gastroenterology* 89 (1985) 1078-1083
- Stellon, A J, J E Hegarty, B Portmann, R Williams Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis *Lancet* 1985/1, 668-670
- Stellon, A J, J J Keating, H P Johnson, I G McFarlane, R Williams Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprin after corticosteroid withdrawal *Hepatology* 8 (1988) 781-784
- Vento, S, J E Hegarty, G Bottazzo, R Williams, E Macchia, A L W F Eddleston Antigen specific suppressor cell function in autoimmune chronic active hepatitis *Lancet* 1984/1, 1200-1204
- Zanger, U M, H -P Hauri, J Loeper, J -C Homberg, U A Meyer Antibodies against human cytochrome P-450dbl in autoimmune hepatitis type II *Proc nat Acad Sci* 85 (1988) 8256-8260

12-7 БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

- Brewer, G J, G M Hill, A A Prasad, Z T Cossack, P Rav-vani, A Arbor, A Park Oral zinc therapy for Wilson's disease *Ann intern Med* 99 (1983) 314-320
- Brewer, G J, V Yuzbasiyan-Gurkan Wilson's disease an update, with emphasis on new approaches to treatment *Dig Dis* 7 (1989) 178-193
- Caillie-Bertrand, M van, H J Degenhart, H K A Visser, M Sinaasappel, J Bouquet Oral zinc sulphate for Wilson's disease *Arch Dis Childh* 60 (1985) 656-659
- Dubois, R S, D O Rodgeron, K M Hambidge Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (trientine) *J Pediat Gastroenterol Nutr* 10 (1990) 77-81
- Hill, M G, G J Brewer, A S Prasad, C R Hydrick, D E Hartmann Treatment of Wilson's disease with zinc I Oral zinc therapy regimens *Hepatology* 7 (1987) 522-528
- Houwen, R H J, E A Roberts, G R Thomas, D W Cox DNA markers for the diagnosis of Wilson disease *J Hepatol* 17 (1993) 269-276
- Lipsky, M A, J L Gollan Treatment of Wilson's disease In D-Penicillamine we trust - what about zinc? *Hepatology* 7 (1987) 593-595
- Poison, R J, K Rolles, R Y Calne, R Williams, D Marsden Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease following orthotopic liver transplantation *Q J Med* 244 (1987) 685-691
- Rakela, J, S B Kurtz, J T McCarthy, J Ludwig, N L Ascher, J R Bloomer, P L Claus Fulminant Wilson's disease treated with postdilution hemofiltration and orthotopic liver transplantation *Gastroenterology* 90 (1986) 2004-2007
- Sandstede, H H Zinc interference with copper metabolism *J Amer med Ass* 240 (1987) 2188-2189
- Scheinberg, I H, M E Jaffe, I Sternlieb The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease *New Engl J Med* 317 (1987) 209-212

- Schilsky, M L , H Scheinberg, I Sternlieb Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis *Gastroenterology* 100 (1991) 762-767
- Scheinberg, I H , I Sternlieb Wilson's disease In *Major problems in Internal Medicine*, Vol XXIII Saunders, Philadelphia 1984
- Stampefl, D A , S J Munoz, M J Moritz, R Rubin, V T Armenti, B E Jarrell, W C Maddrey Heterotopic liver transplantation for fulminant Wilson's disease *Gastroenterology* 99 (1990) 1834-1836
- Sternlieb, I Wilson's disease transplantation when all else has failed *Hepatology* 8 (1988) 975-976
- Sternlieb, I Perspectives on Wilson's disease *Hepatology* 12 (1990) 1234-1239
- Stremmel, W , K W Meyerrose, C Niederau, H Hefter, G Kreuzpaintner, G Strohmeyer Wilson disease Clinical presentation, treatment, and survival *Ann intern Med* 115 (1991) 720-726
- Walshe, J M Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride *Lancet* (1982) 643
- Walshe, J M Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease *Lancet* 1988/11,435-437

12-8 ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

- Adams, P C , M Speechley, A E Kerzesz Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis *Gastroenterology* 101 (1991) 368-372
- Adams, P C , A E Kertesz, R Leslie, S Valberg Clinical presentation of hemochromatosis a changing scene *Amer J Med* 90 (1991) 445-449
- Basset, M L , J W Halliday, R A Ferris, L W Powell Diagnosis of hemochromatosis in young subjects predictive accuracy of biochemical screening tests *Gastroenterology* 87 (1984) 628-633
- Crawford, D H G , J W Halliday Current concepts in rational therapy for haemochromatosis *Drugs* 41 (1991) 875-882
- Edwards, C Q , L M Griffen, D Goldgar, C Drummond, M Skolnick, J P Kushner Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors *New Engl J Med* 318 (1988) 1355
- Edwards, C Q , J P Kushner Screening for hemochromatosis *New Engl J Med* 328 (1993) 1616-1620
- Edwards, C Q , L M Griffen, J P Kushner Southern blood club symposium Update on selected aspects of hemochromatosis *Amer J med Sci* 300 (1990) 245-250
- Fargion, S , C Mandelli, A Piperno, B Cesana, A L Francanzani, M Fraquelli, P A Bianchi, G Fiorelli, D Conte Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis *Hepatology* 15 (1992) 655-659
- Gollan, J L Diagnosis of hemochromatosis *Gastroenterology* 84 (1983) 418-431
- Lin, E , P C Adams Biochemical liver profile in hemochromatosis A survey of 100 Patients *J clin Gastroenterol* 13 (1991) 316-320
- Niederau, C , R Fischer, A Sonnenberg, W Stremmel, H J Trampisch, G Strohmeyer Survival and causes of death in cirrhotic and in non-cirrhotic patients with primary Hemochromatosis *New Engl J Med* 313 (1985) 1256-62
- Piperno, A , S Fargion, R D Alba, F Roffi, A L Fracanzani, L Vecchi, M Failla, G Fiorelli Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection *J Hepatol* 16 (1992) 364-368
- Sallie, R W , W D Reed, K B Shilkin Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis *Gut* 32 (1991) 208-210
- Stremmel, W , C Niederau, G Strohmeyer Diagnose der primären Hamochromatose *Dtsch med Wschr* 118 (1993) 227-229
- Stremmel, W , C Niederau, G Strohmeyer Therapie der Hamochromatose *Dtsch med Wschr* 118 (1993) 267-269
- Vierling, J M Epidemiology and clinical course of liver disease identification of candidates for hepatic transplantation *Hepatology* 4 (1984) 845-945

12-9 ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

- A European Multicentre Study Group The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis *J Hepatol* 17 (1993) 227-235
- Bachs, L , A Pares, M Elena, C Piera, J Rodes Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 102 (1992) 2077-2080
- Balasubramaniam, K , P M Grambsch, R H Wiesner, K D Lindor, E R Dickson Asymptomatic primary biliary cirrhosis (PBC) patients have a diminished survival *Hepatology* 7 (1987) 1025 (abstract)
- Batts, K P , R A Jorgensen, E R Dickson, A F Hofmann, S S Rossi, J Ludwig, K D Lindor The effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histologic stage in patients with primary biliary cirrhosis *Hepatology* 18 (1993) 175A

- Beswick, David R , G Klatskin, J L Boyer Asymptomatic primary biliary cirrhosis A progress report on long-term follow-up and natural history *Gastroenterology* 89 (1985) 267-271
- Beukers, R , S W Schalm Immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis *J Hepatol* 14 (1992) 1-6
- Bodenheimer, H , F Schaffner, J Pezzullo Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 95 (1988) 124-129
- Christensen, E , J Neuberger, J Crowe, D G Altmann, H Popper, B Portmann, D Doniach, L Ranek, N Tygstrup, R Williams Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 89 (1985) 1084-1091
- Combes, B , R L Carithers, W C Maddrey, S J Munoz, M F McDonald, G Garcia-Tsao, J L Boyer, V Luketic, M Shiffman, M G Peters, H White, R Zetterman, R Markin A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of urso-deoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis *Hepatology* 18 (1993) 175A
- Esquivel, Carlos O , David H vanThiel, Anthony J Demetris, Angel Bernardos, Shunzaburo Iwatsuki, Bernd Markus, Robert D Gordon, J Wallis Marsh, Leonard Makowka, Andreas G Tzakis, Satoru Todo, Judith S Gavaler, Thomas E Starzl Transplantation for primary biliary cirrhosis *Gastro-enterology* 94 (1988) 1207-1216
- Floreani, A , M Chiaramonte, S Giannini, L Malvasi, M G Lodetti, R Castrignano, A Giacomini, A D'Angelo, R Naccarato Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment *J Hepatol* 12 (1991) 217-223
- Ghent, C N , S G Carruthers Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with Rifampin, results of a double-blind, crossover, randomized trial *Gastroenterology* 94 (1988) 488-493
- Hoofnagle, J H , G L Davis, D F Schaffer, M Peters, M I Avigan, S C Pappas, R G Hanson, G Y Minuk, G M Dusheiko, G Campbell, N Roderick, M Macsween, E A Jones Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 91 (1986) 1327-1334
- Kaplan, M M , D W Ailing, Ph D Hyman, J Zimmermann, H J Wolfe, R A Sepersky, G S Hirsch, G H Eita, K A Glick, A K Eagen A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis *New Engl J Med* 315 (1986) 1448-1454
- Kaplan, M , M Grace, H Eita, Bruce Furie, James A Sadowski, Robert M Russell Fat-soluble vitamin nutrition in primary cirrhosis *Gastroenterology* 95 (1988) 787-792 (abstract)
- Kaplan, M M , T A Knox Effective treatment of pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis (PBC) with methotrexate (MTX) remission in some *Hepatology* 10 (1989) 585 (abstract)
- Kaplan, M M , T A Knox Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate *Gastroenterology* 101 (1991) 1332-1338
- Klein, R , P A Berg Prognostische Bedeutung der antimito-chondrialen Antikörper-Profilen A-D bei primärbiliärer Zirrhose *Dtsch med Wschr* 113 (1988) 1549-1553
- Kneppelhout, J C , C J J Mulder, G P van Berge Henegouwen, R A de Vries, K H Brandt Ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cirrhosis with the emphasis on late stage disease *Neth J Med* 41 (1992) 11-16
- Leuschner, U , FL Fischer, W Kurtz, S Guldutuna, K Hübner, A Hellstern, M Gatzert, M Leuschner Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis results of a controlled double-blind trial *Gastroenterology* 97 (1989) 1268-1274
- Lombard, M , B Portmann, J Neuberger, R Williams, N Tygstrup, L Ranek, Ft Ring-Larsen, J Rodes, M Navasa, C Trepo, G Pape, G Schou, J FL Badsberg Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis Results of a long-term placebo controlled trial *Gastroenterology* 104 (1993) 519-526
- Mackay, I R , M E Gershwin Primary biliary cirrhosis current knowledge, perspectives, and future directions *Semin Liver Dis* 9 (1989) 149-157
- Matloff, D S , M M Kaplan, R M Neer, M J Goldberg, W Bitman, H J Wolfe Osteoporosis in primary biliary cirrhosis effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment *Gastroenterology* 83 (1982) 97-102
- Minuk, G Y , C E Bohme, E Burgess, N B Hershfield, J K Kelly, E A Schaffer, L R Sutherland, G van Rosendaal Pilot study of cyclosporin A in patients with symptomatic primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 95 (1988) 1356-1363 (abstract)
- Mitchison, H , M F Bassendine, A J Malcolm, A J Watson, C O Record, O F W James A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of Prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis hepatic improvement but greater bone loss *Hepatology* 10 (1989) 420-429
- Mitchison, H C , J M Palmer, M F Bassendine, A J Watson, C O Record, O F W James A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis Three-year results *J Hepatol* 15 (1992) 336-344
- Neuberger, J , E Christensen, B Portmann, J Caballeria, J Rodes, L Ranek, N Tygstrup, R Williams Double-blind controlled trial of D-Penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis *Gut* 26 (1985) 114-119
- Nyberg, A , B Berne, H Nordlinder, C Busch, U Eriksson, L Loof, A Fahlquist Impaired release of vitamin A from liver in primary biliary cirrhosis *Hepatology* 8 (1988) 136-141
- Perdigoto, R , R H Wiesner Progression of primary biliary cirrhosis with Ursodeoxycholic acid therapy *Gastroenterology* 102 (1992) 1389-1391
- Poison, R J , B Portmann, J Neuberger, R Y Calne, R Williams Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis Clinical and histologic follow-up studies *Gastroenterology* 97 (1989) 714-725

- Poupon, R, R E Poupon, Y Calmus, Y Chretien, F Ballet, F Darnis Is Ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987/11, 834-836
- Poupon, R E, B Balkau, E Eschwege, R Poupon, UDCA-PBC Study Group A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis *New Engl J Med* 30 (1991) 1584-1554
- Raedsch, R, A Stiehl Ursodesoxycholsaure - Ein neuesThe-rapiekonzept bei cholestatischen Leberkrankheiten *Klin Wschr* 67 (1989) 265-268
- Roll, J, J L Boyer, D Barry, G Klatskin The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis *New Engl J Med* 308 (1983) 1-7
- Sokol, R J, Y S Kim, J H Hoofnagle, J E Heubi, A A Jones, W F Balisteri Intestinal malabsorption of vitamin E in primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 96 (1989) 479-486
- Vogel, W, H Kathrein, G Judmaier, H Braunsteiner Deterioration of primary biliary cirrhosis during treatment with Ursodeoxycholic acid *Lancet* 1988/1,1163 (abstract)
- Warnes, T W, A Smith, F Lee et al A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis Trial design and preliminary report *J Hepatol* 5 (1987) 1-7
- Wiesner, R H, P M Gramsch, K D Lindor, J Ludwig, E R Dickson Clinical and statistical analyses of new and evolving therapies for primary biliary cirrhosis *Hepatology* 8 (1988) 668-676
- Wiesner, R H, J Ludwig, K D Lindor, R A Jorgense, W P Baldus, H A Homburger, E R Dickson A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis *New Engl J Med* 322 (1990) 1419-24

12-10. ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

- Aadland, E, E Schrupf, O Fausa, K Elgjo, A Heilo, I Aakus, E Gjone Primary sclerosing cholangitis a long-term follow-up study *Scand J Gastroenterol* 22 (1987) 655-664
- Balasubramaniam, K, R H Wiesner, N F LaRusso Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline Phosphata-se activity *Gastroenterology* 95 (1988) 1395-1398
- Beuers, U, U Spengler, W Kruis, U Aydemir, B Wiebecke, W Heldwein, M Weinzierl, G R Pape, T Sauerbruch, G Paumgartner Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis A placebo-controlled trial *Hepatology* 16 (1992) 707-714
- Cameron, J L, H A Pitt Resection of hepatic duct bifurcation and transhepatic stenting for sclerosing cholangitis *Ann Surg* 207 (1988) 614-622
- Cangemi, J R, R H Wiesner, S J Beaver Lack of effect of proctocolectomy on the natural history of primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 90 (1986) 1364
- Cangemi, J R, R H Wiesner, S J Beaver, J L R L MacCar-ty, R R Dozois, A R Zinsmeister, N F LaRusso Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 96 (1989) 790-794
- Craig, P I, A R W Hatfield Endoscopic therapy in primary sclerosing cholangitis *Europ J Gastroenterol Hepatol* 4 (1992) 284-287
- Dickson, E R, P A Murtaugh, R H Wiesner, P M Gramsch, T R Fleming, J Ludwig, N F Larusso, M Ma-linchoc, R W Champman, M M Kaplan, W C Maddrey, R Williams, M Farrant, A Langworthy Primary sclerosing cholangitis refinement and validation of survival models *Gastroenterology* 103 (1992) 1893-1901
- Duerr, R H, S R Targan, G J Landers, N F Larusso, K L Lindsay, R H Wiesner, F Shanahan Neutrophil cytoplas-mic antibodies A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis *Gastroenterology* 100 (1991) 1385-1391
- Farrant, M, R Williams Natural history and prognosis in primary sclerosing cholangitis *Europ J Gastroenterol Hepatol* 4 (1992) 272-275
- Farrant, J M, K M Hayllar, M L Wilkinson, J Karani, B C Protmann, D Westaby and R Williams Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 100 (1991) 1710-1717
- Gomez, R L, M D J W Griffin jr, J E Squires Prolonged relief of intractable pruritus in primary sclerosing cholangitis by plasmapheresis, *J clin Gastroenterol* 8 (1986) 301-303
- Hay, J E, K D Lindor, R H Wiesner, E R Dickson, R A F Krom, N F Larusso The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis *Hepatology* 14 (1991) 257-261
- Helsberg, J H, J M Petersen, J L Boyer Improved survival with primary sclerosing cholangitis A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients *Gastroenterology* 92 (1987) 1869-75
- Herrmann, R, J Dooley, S Sherlock, N McIntyre Progression of asymptomatic primary sclerosing cholangitis (PSC) *J Hepatol, Suppl* 7 (1988) 39
- Iwatsuki, S T E Starzl, D vanThiel Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 90 (1986) 1736
- Kaplan, M M Medical approaches to primary sclerosing cholangitis *Semin Liver Dis* 11 (1991) 56-63

- Kaplan, M M , S Arora, S H Pincus Primary sclerosing cholangitis and low-dose oral pulse methotrexate therapy *Ann intern Med* 106 (1987) 231-235
- Klein, R , J Eisenburg, P Weber, F Seibold, P A Berg Significance and specificity of antibodies to neutrophils detected by Western Blotting for the serological diagnosis of primary sclerosing cholangitis *Hepatology* 14 (1991) 1147-1152
- Knox, T A , M M Kaplan Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis with Oral Methotrexate *Amer J Gastroenterol* 86 (1991) 546-552
- LaRusso, N , R Wiesner, J Ludwig, R Maccarty, S Beaver, A Zinsmeister, J King Randomized trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 95 (1988) 1036-1042
- Lebovics, E , M Palmer, J Woo, F Schaffner Outcome of primary sclerosing cholangitis *Arch intern Med* 147 (1987) 729-731
- McGarity, B , D S Bansi, D A F Robertson, G H Millward-Sadler, H A Sherpherd Primary sclerosing cholangitis an important and prevalent complication of chron's disease *Europ J Gastroenterol Hepatol* 3 (1991) 361-364
- Marsh, J W , S Iwatsuki, L Markowka, M D Esquivel, R D Gordon, S Todo, A Tzakis C Miller, D van Thiel, T E Starzl Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis *Ann Surg* 207 (1988) 21-25
- O'Brien, C B , J R Senir, R Arora-Mirchandani, A Batta, G Salen Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis A 30-month pilot study *Hepatology* 14 (1991) 838-847
- Porayko, M K , N F Larusso, R H Wiesner Primary sclerosing cholangitis A progressive disease? *Semin Liver Dis* 11 (1991) 18-25
- Seibold, F , P Weber, R Klein, P A Berg, K H Wiedmann Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis *Gut* 33 (1992) 657-662
- Wiesner, R H , S J Beaver, J Ludwig, N F LaRusso The natural history of symptomatic and asymptomatic primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 909 (1986) 1780-1785
- Wiesner, R H Advances in therapy for primary sclerosing cholangitis *Europ J Gastroenterol Hepatol* 4 (1992) 276-283
- Wiesner, R H , P Grambsch, N L LaRusso, E R Dickson Is primary sclerosing cholangitis a progressive disease or not? *Hepatology* 8 (1988) 970-972
- Wiesner, R H , M K Porayko, E R Dickson, G J Gores, N F Larusso, J E Hay, H E Wahlstrom, R A F Krom Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis *Hepatology* 16 (1992) 1290-1299

14-1 КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

- Burroughs, A K Portal hypertension and variceal bleeding *Curr Opin Gastroenterol* 8 (1992) 388-397
- Cello, J P , J H Grendell, R A Crass, T E Wever, D D Trunkey Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage *New Engl J Med* 318 (1987) 11-15
- Conn, H O Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts The state of the art *Hepatology* 17 (1993) 148-158
- Editorial Italian Multicenter Project Propranolol for prophylaxis of bleeding in cirrhotic patients with large varices a Multi-center, randomized clinical trial *Hepatology* 1 (1988) 1-5
- Editorial North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices *New Engl J Med* 319 (1988) 983
- Eriksson, L S Medical and surgical treatment of acute bleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis *Scand J Gastroenterol* 26 (1991) 897-908
- Fleig, W E , E F Stange, W Schonborn, D Wordehoff, G Preclik, R Nuber, K Rainer, H Ditschuneit Propranolol (P) versus endoscopic sclerotherapy (EPS) for the prevention of recurrent hemorrhage in cirrhosis final analysis of a randomized clinical trial *Hepatology* 7 (1987) 355-361
- Gimson, A E S , J K Ramage, M Z Panos, K Hayllar, P M Harrison, R Williams, D Westaby Randomized trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices *Lancet* 342 (1993) 391-394
- Gines, P , E Quintero, V Arroyo, J Teres, M Bruguera, A Rimola, J Caballeria, J Rodes, C Rozman Compensated cirrhosis natural history and prognostic factors *Hepatology* 1 (1987) 122-128
- Holstege, A , J Scholmerich Therapie und Prophylaxe der Oesophagusvarizenblutung *Z Gastroenterol* 28 (1990) 302-314
- Ideo G , G Bellati, E Fesce, D Grimaldi Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics a prospective, randomized study *Hepatology* 1 (1988) 6-9
- Infante-Rivard, C , S Esnaola, J-P Villeneuve Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding a meta-analysis *Gastroenterology* 96 (1989) 1087-1092
- Inokuchi, K , and cooperative study group of portal hypertension of japan Improved survival after prophylactic portal decompression surgery for esophageal varices A randomized clinical trial *Hepatology* 12 (1990) 16

- Korula, J, L A Balart, G Radvan, B E Zweiban, A W Larson, H W Kao, S Yamada A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy *Hepatology* 4 (1985) 584-589
- Macdougall, R R D, A Theodossi, D Westaby, J L Dawson Increased long-term survival in variceal haemorrhage using injection sclerotherapy *Lancet* 16 (1982) 124
- McCormick, P A, G L Kaye, L Greenslade, F Cardin, K E F Hobbs, N McIntyre, A K Burroughs Esophageal staple transection as a salvage procedure after failure of acute injection sclerotherapy *Hepatology* 15 (1992) 403-406
- Orloff, M J, R H Bell Emergency portacaval anastomosis (EPCA) the long-awaited trial *Gastroenterology* 90 (1986) 1754 (abstract)
- Paquet, K -J, H Feussner Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophago-gastric varices a prospective controlled randomized trial *Hepatology* 4 (1985) 580-583
- Pascal, J P, P Cales Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices *New Engl J Med* 14 (1987) 856-861
- Rossle, M, G Noldge, K Haag, M Sellinger, A Ochs, U Blum, V Siegerstetter, P Deibert, J M Perarnau, M Lan-ger, W Gerok Technik, Indikationen und klinische Ergebnisse des transjugularen intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts *Med Welt* 44 (1993) 439-444
- Santangelo, W, M Dueno, B Estes, G Krejs Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices *New Engl J Med* 319 (1988) 813-818
- Sarin, S K, R Nanda, G Sachdev, S Charim, B S Anand, S L Broor Intravariceal versus paravariceal sclerotherapy a prospective, controlled, randomized trial *Gut* 28 (1987) 657-662
- Sauerbruch, T, H Ansari, R Wotzka, N Soehendra, W Kopcke Prognose-Parameter bei Leberzirrhose, Varizenblutung u Sklerosierungstherapie *Dtsch med Wschr* 113 (1988) 11-14
- Sauerbruch, T, G Paumgartner Prophylaxe der Oesophagusvarizenblutung *Internist* (1987) 459-467
- Sauerbruch, T, R Wotzka, W Kopcke, M Harlin, W Heldwein, E Bayerdorffer, R Sander, H Ansari, I Starz, G Paumgartner Prophylactic sclerotherapy before the first episode of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis *New Engl J Med* 319 (1988) 8-15
- Soderlund, C Long-term survivors after variceal haemorrhage *Scand J Gastroenterol* 22 (1987) 665-671
- Stiegmann, G V, J S Goff, P A Michaletz-Onody, J Korula, D Liebermann, Z A Saeed, R M Reveille, J H Sun, S R Lowenstein Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices *New Engl J Med* 326 (1992) 1527-1532
- Terblanche, J, D Kahn, J A Campbell, P C Bornman, M A T Jonker, J Wright, R Kirsch Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding *Lancet* 1983/1, 1328-1332
- Teres, J, R Baroni, J M Bordas, J Visa, C Pera, J Rodes Randomized trial of portacaval shunt, stapling transection and endoscopic sclerotherapy in uncontrolled variceal bleeding *J Hepatol* 4 (1987) 159-167
- Westaby, D The management of active variceal bleeding *J Hepatol* 17 (Suppl 2) 1993 34-37
- Westaby, D, P C Hayes, A E S Gimson, R J Poison, R Williams Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding *Hepatology* 2 (1989) 274-277
- Westaby, D, B Macdougall, R Williams Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices final analysis of a controlled trial *Hepatology* 5 (1985) 827-830

14-2 ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

- Bansky, G, P J Meier, E Riederer, H Walser, W H Ziegler, M Schmidt Effects of the Benzodiazepine receptor antagonist Flumazenil in hepatic encephalopathy in humans *Gastro-enterology* 97 (1989) 744-750
- Bel, A T Hepatic encephalopathy In Kaplowitz N (ed) *Liver and Biliary Diseases* Williams & Wilkins, Baltimore 1992 (p 552)
- Bircher, J, W Sommer Portal-systemic encephalopathy In Prieto, J, J Rodes, D A Shafritz (eds) *Hepato-biliary Diseases* Springer, Berlin 1992 (p 417)
- Conn, O, C M Leevy, Z R Vlahcevic, J B Rodgers, W C Maddrey, L Seeff, L L Levy Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy *Gastroenterology* 72 (1977) 573-583
- Daly, J M, M H Mihranian, J E Kehoe, M F Brennan Effects of postoperative infusion of branched chain amino acids on nitrogen balance and forearm muscle substrate flux *Surgery* 94 (1983) 151-158
- Eriksson, L S, A Presson, J Wahren Branched chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy *Gut* 23 (1982) 801-806
- Ferenci, P Treatment of hepatic encephalopathy by benzodiazepine receptor antagonists In Rodes, J, V Arroyo (eds) *Ediciones Doyma, S A, Barcelona* 1992 (p 302)
- Ferenci, P, G Grimm Benzodiazepinantagonisten in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie *Leber Magen Darm* 6 (1989) 322-325
- Freund, H, J Dienstag, J Lehrich, N Yoshimura, R Bradford, H Rosen, S Atamian, E Slemmer, J Holroyde, J E Fischer Infusion of branched-chain enriched amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy *Ann Surg* 196 (1982) 209-220

- Gerok, W Hepatische Encephalopathie Therapie mit adaptierten Aminosäuren- und Ketosäuregemischen Therapie-woche 34 (1984) 49-62
- Kabadi, U M The association of hepatic glycogen depletion with hyperammonemia in cirrhosis *Hepatology* 5 (1987) 821-824
- Kleinberger, G Parenterale Ernährung bei Leberinsuffizienz *Schweiz med Wschr* 116 (1986) 545-549
- Maier, K -P Progress in the treatment of portal-systemic encephalopathy (PSE) *J Hepatol* 5 (1987) 355-361
- Maier, K -P Diagnose der hepatischen Enzephalopathie *Dtsch med Wschr* 113 (1988) 1882-1885
- Maier, K -P Therapie der hepatischen Enzephalopathie *Dtsch med Wschr* 113 (1988) 1886-1889
- Maier, K -P, W Gerok Hyperammonemia and hepatic encephalopathy Internat Symposium über Ammoniakstoffwechsel Karger, Basel 1984 (S 224)
- Marchesini, G, M Zoli, C Dondi, G Bianchi, M Cirulli, E Pisi Anticatabolic effect of branched-chain amino acid-enriched solutions in patients with liver cirrhosis *Hepatology* 2 (1982) 420-425
- McCullough, A J, X D Mullen, A S Tavill Branched-chain amino acids as nutritional therapy in liver disease dearth or surfeit? *Hepatology* 3 (1983) 269-271
- Michel, H, M Solere, P Granier, G Cauvet, J P Ball, F Pons, H Bellet-Hermann Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-Dopa A controlled trial *Gastroenterology* 79 (1980) 207-211
- Morgan, M Y The treatment of chronic hepatic encephalopathy *Hepato-Gastroenterol* 38 (1991) 377-387
- Morgan, M Y, K E Hawley Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients a double-blind, randomized trial *Hepatology* 6 (1987) 1278-1284
- Morgan, M Y, K E Hawley, D Stambuk Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy a double-blind, randomised, cross-over study *J Hepatol* 4 (1987) 236-244
- Morgan, M Y, J P Milson, S Sherlock Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease *Gut* 19 (1978) 1068-1073
- Morgan, M H, A E Read D C Speller Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole *Gut* 23 (1982) 1-7
- Mullen, K D, F L Weber Role of nutrition in hepatic encephalopathy *Semin Liver Dis* 11 (1991) 292-304
- Petrides, A S, W Stremmel Hepatische Enzephalopathie Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten *Verdauungskrankheiten* 9 (1991) 192-198
- Plauth, M, E H Egberts Was ist gesichert in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie? *Internist* 33 (1992) 1-9
- Shaw, S, T M Worner, C S Lieber Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy *Amer J clin Nutr* 38 (1983) 59-63
- Sushma, S, S Dasarathy, R K Tandon, S Jain, S Gupta, M S Bhist Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy A double-blind randomized trial *Hepatology* 16 (1992) 138-144
- Uribe, M, O Campollo, F Vargas, G P Ravelli, F Mundo, L Zapata, S Gil, G Garcia-Ramos Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy a double-blind, randomized clinical trial *Hepatology* 4 (1987) 639-643
- Uribe, M, S Gil, F Bosques, E Huerta Hyperammonemic hepatic encephalopathy treated with sodium benzoate Final report of a double-blind evaluation *Hepatology* 4 (1989) 589-590
- Weber, F L, B J Reiser Relationship of plasma amino acids to nitrogen balance and portal-systemic encephalopathy in alcoholic liver disease *Dig Dis Sci* 27 (1982) 103

14-3 АСЦИТ И ОСЛОЖНЕНИЯ АСЦИТА

- Andreau, M, R Sola, A Sitges-Serra, C Alia, M Gallen, M C Vila, S Coil, M I Oliver Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites *Gastro-enterology* 104 (1993) 1133-1138
- Birkenfeld, L W, J Leibman, M P O'Meara, I S Edelman Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium, and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver *J clin Invest* 37 (1958) 687-698
- Caly, W R, E Strauss A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis *J Hepatol* 18 (1993) 353-358
- Epstein, M Natriuretic hormone and the sodium retention of cirrhosis *Gastroenterology* 81 (1981) 395-397
- Gentilini, P, G Laffi Pathophysiology and treatment of ascites and the hepatorenal syndrome In *Clinical Gastroenterology* 6 (1992) p 581
- Gerbes, A L Medical treatment of ascites in cirrhosis *J Hepatol* 17 (Suppl) 2 (1993) S4-S9
- Gines, P, V Arroyo Paracentesis in the management of cirrhotic ascites *J Hepatol (Suppl)* 2 (1993) S14-S18
- Gines, P, V Arroyo, E Quintero, R Planas, F Bory, J Cabrera, A Rimola, J Viver, J Camps, W Gimenez, R Mastai, J Gaya, J Rodes Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites *Gastroenterology* 93 (1987) 234-241
- Gines, P, L Tito, V Arroyo, R Planas, J Panes, J Viver, M Torres, P Humbert, A Rimola, J Llach, S Badalamenti, W Jimenez, J Gaya, J Rodes Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous Albumin in cirrhosis *Gastroenterology* 94 (1988) 1493-1502
- Gines, A, A Escorsell, P Gines, J Salo, W Jimenez, L Inglada, M Navasa, J Claria, A Rimola, V Arroyo, J Rodes Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites *Gastroenterology* 105 (1993) 229-236

- Gines, A , J M Salmeron, P Gines, V Arroyo, W Jimenez, F Rivera, J Rodes Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E₂ do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure *J Hepatol* 17 (1993) 220-226
- Herzog, P , C Walther, K H Holtermuller Natriumgehalt flüssiger Antacidum-Präparate *Dtsch med Wschr* 112 (1987) 302-304
- Ittingst, D , A L Gerbes, R Martin, G Paumgartner Value of ascitic cholesterol in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites *Hepatology* 6 (1986) 239-243
- Kramer, H J Diagnose des hepatorenen Syndroms *Dtsch med Wschr* 113 (1988a) 558-560
- Kramer, H J Therapie des hepatorenen Syndroms *Dtsch med Wschr* 113 (1988 b) 561-564
- Kuo, C H , C S Chang-Chien, C Y Yang, I S Sheen, Y F Liaw Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver *Liver* 11 (1991) 334-339
- Lenz, K , H Hortnagi, W Druml, H Reither, R Schmid, B Schneeweiss, An Laggner, G Grimm, A L Gerbes Orni-pression in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor *Gastroenterology* 101 (1991) 1060-1067
- Maier, K -P Die Behandlung des therapierefraktären Aszites *Inn Med* 10 (1983) 291-298
- Mirouze, D , R D Zipser, T B Reynolds Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis *Hepatology* 3 (1983) 50-55
- Moore, K , J Wendon, M Frazer, J Karani, R Williams, K Badr Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome *New Engl J Med* 327 (1992) 1774-1778
- Pinto, P C , J Amerian, T B Reynolds Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites its effect on intravascular volume *Hepatology* 8 (1988) 207-210
- Pockros, P J , T B Reynolds Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease the importance of peripheral edema *Gastroenterology* 90 (1986) 1827-1833
- Press, A G , K H Meyerzum Buschenfelde, G Ramadori Die spontane bakterielle Peritonitis *Z Gastroenterol* 30 (1992) 543-552
- Probst, T , A Propst, G Schauer, G Judmaier, H Braunsteiner, W Vogel Spontane bakterielle Peritonitis bei chronischer Lebererkrankung mit Aszites *Dtsch med Wschr* 118 (1993) 943-946
- Richardet, J P , M Beaugrand Infection peritoneale spontan-nee chez le cirrhotique *Gastroenterol clin biol* 15 (1991) 239-249
- Runyon, B A Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis *Gastroenterology* 91 (1986) 1343-1346
- Safirstein, R , M F Levitt A hepatorenal depressor reflex A possible clue to the pathogenesis of the hepatorenal syndrome *Hepatology* 14 (1991) 734
- Savli, H , H Pristaut, G Zach, A Eherer F Schreiber, G J Krejs Spontaneous bacterial peritonitis a serious problem in patients with ascites *Europ J Gastroenterol Hepatol* 4 (1991) 165-171
- Scholmerich, J Diagnostik und Therapie des Aszites *Internist* 28 (1987) 448-458
- Scholmerich, J , B A Volk, E Kottgen, S Ehlers, W Gerok Fibronectin concentration in ascites differentiales between malignant and nonmalignant ascites *Gastroenterology* 87 (1984) 1160-1164
- Scholmerich, J , E Frick, S Hollerbach Konservative Therapie des Ascites *Chirurg* 64 (1993) 7-10
- Shear, L , S Ching, G J Gabudza Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis *New Engl J Med* 282 (1970) 1391-1396
- Tito, L , A Rimola, P Gines, J Llach, V Arroyo, J Rodes Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis frequency and predictive factors *Hepatology* 8 (1988) 27-31
- Toledo, C , J M Salmeron, A Rimola, M Navasa, V Arroyo, J Llach, A Gines, P Gines, J Rodes Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis Predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime *Hepatology* 17 (1993) 251-257
- Zipser, R D , J Kronborg, W Rector, T Reynolds, G Daskalopoulos Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome *Gastroenterology* 87 (1984) 1228-1232

14-4 ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

- Barbara L , Benzi G , Gaiani S , Fusconi F , Zironi G , Siringo S , Rigamonti C , Barbara C , Grigioni W , Mazzotti A , Bolondi L Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival *Hepatology* 16 (1992) 132-137
- Calvet, X , Bruix, J , Gines, P et al Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west a multivariate analysis in 206 patients *Hepatology* 12 (1990) 753-760
- Okuda, K , Ohtsuki, T , Obata, H , Tomimatsu, M , Okazaki, N , Hasegawa, H , Nakajima, Y , Ohnishi, K Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment Study of 850 patients *Cancer* 56 (1985) 918-928
- Cottone, M , Virdone, R , Fusco, G , Orlando, A Turri, M , Cahagirone, M , Maringhini, A , Sciarrino, E , Demma, I , Nicoli, N , Tine, F , Sammarco, S , Pagliaro, L Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A Cirrhosis A comparison of natural history and surgical treatment *Gastroenterology* 96 (1989) 1566-157

- Barbara, L , Benzi, G , Gaiani, S , Fusconi, F , Zironi, G , Siringo, S , Rigamonti, A , Barbara, C , Grigioni, W , Mazziotti, A , Bolondi, L Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival *Hepatology* 16 (1992) 132-137
- Ebara, M , Ohto, M , Shinagawa, T , Sugiura, N , Kimura, K , Matsutani, S , Morita, M , et al Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis *Gastroenterology* 90 (1986) 289-298
- Yamanaka, N , Okamoto, E , Oriyama, T , Fujimoto, J , Furukawa, K , Kawamura, E , Tanaka, T , Tomoda, F A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer *Annals of Surgery* 219 (1994) 342-346
- Tsao, JI, Lofthus, JP, Nagomey, DM, Adson, MA, Ilstrup, DM Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy a matched comparative analysis *Ann Surg* 220 (1994) 199-205
- Zieren, J , Zieren, HU, Muller, JM Leberresektion wegen primarer Malignome Eigene Ergebnisse und Literaturanalyse *Langenbecks Arch Chir* 379 (1994) 159-167
- Roh, MS Recent progress in the treatment of hepatocellular carcinoma *Curr Opin Oncol* 2 (1990) 725-730
- Nagasue, N , Khono, H , Chang, YC, Taniura, H , Yamanoi, A , Uchida, M , et al Liver resection for hepatocellular carcinoma result of 229 consecutive patients during 11 years *Ann Surg* 217 (1993), 375-384
- Chen, MF, Hwang, TL, Jeng, LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years *Arch Surg* 129 (1994) 738-742
- Tang, ZY, Ye-Qin, Y U, Xin-Da, Z , Zeng-Chen, M , Rong, Y , Ji-Zhen, L , Zhi-Ying, L , Bing-Hui, Y Surgery of small hepatocellular carcinoma Analysis of 144 cases *Cancer* 64 (1989) 536-541
- Lise, M , Bacchetti, S , Da Pian, P , Nitti, D , Pilati PL, Pigato, P Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma *Cancer* 82 (1998) 1028-1036,
- Livraghi, T , et al No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma *JHepatol* 22 (1995) 522-526
- Takenaka, K , Kawahara, N , Yamamoto, K, Kajiyama, K , Maeda, T , Itasaka, H , et al Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma *Arch Surg* 131 (1996) 71-76
- The Liver Cancer Study Group of Japan Primary liver cancer in Japan clinicopathologic features and results of surgical treatment *Ann Surg* 211 (1990) 277-287
- Muto, Y , Moriwaki, H , Ninomiya, M , Adachi, S , Sarto, A , Takasaki, KT, Tanaka, T , Tsurumi K , Okuno, M , Tomita, E , Nakamura, T , Kojima, T for the hepatoma prevention study group Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma *N Engl J Med* 334 (1996) 1561-1567
- Pichlmayr, R , Weimann, A , Oldhafer, KJ, Schlitt, HJ, Klempnauer, J , Bomscheuer, A , Chavan, A , Schmoll, E , Lang, H , Tusch, G , Ringe, B Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer *World J Surg* 19 (1995) 807-813
- Schwartz, ME, Sung, M , Mor, E , Fisher, A , Popescu, I , Fiel, I , Sheiner, P , Emre, S , Guy, S , Miller, CM A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis *J Am Coll Surg* 180 (1995) 596-603
- Mazzaferro, V , Regalia, E , Doci, R , Andreola, S , Pulvirenti, A , Bozzetti, F , Montalto, F , Ammatuna, M , Morabito, A , German, L Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis *N Engl J Med* 334 (1996) 693-699
- Bismuth, H , Chiche, L , Adam, R , Castaing, D , Diamond, T , Dennison, A Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients *Ann Surg* 218 (1993) 613-618
- Yu, Y , Xu, D , Zhou, X , Lu JZ, Tang, ZY, Mack, P Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular cancer *Cancer* 71 (1993) 62-65
- Stone, MJ, Goran, GB, Polter, KD, Husberg, BS, Mennel, RG, Ramsay, MA, Flemens, EE, Goldstein, RM Neoadjuvant chemotherapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma a pilot study in 20 patients *Gastroenterology* 104 (1993) 196-202
- Lai, CL, Wu, PC, Chan, GC, Lok, AS, Lin, HJ Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma *Cancer* 62 (1988) 479-483
- Lai, CL, Wu, PC, Lok, AS, Lin, HJ, Ngan, H , Lau, JY, Chung, HA, Arnold, M Recombinant (x-interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma a prospective randomised trial *Brit J Cancer* 60 (1989) 928-933
- Wallner, I , Hartmann, H , Ramadori, G Aktuelle Therapiestrategien für das hepatozelluläre Karzinom *Leber Magen Darm* 24 (1994) 150-154, 189-201
- Manesis, EK, Giannoulis, G , Zomboulis, P , Vafiadou, I , Hadziyannis, SJ Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones a randomized, controlled trial *Hepatology* 21 (1995) 1535-1542
- Cheersilpa, A , Leelasethakul, S , Auethaveekiat, V , Maoleekukprroj, S , Kangsumrit, N , Thanaiaravit, P , Phantumjida, P High-dose mitomycin-C activity in hepatocellular carcinoma *Cancer Chemother Pharmacol* 24 (1989) 50-53

- Falkson, G , Ryan, LM, Johnson, LA, simson, IW A randomized phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma An ECOG study *Cancer* 60 (1987) 2141-2145
- Farnati, F , Salvagnini, M , de Maria, N , Fomasiero, A , Chiaramonte, M , Rossaro, L , Naccararo, R Unresectable hepatocellular carcinoma a prospective controlled trial with tamoxifen *J Hepatol* 11 (1990) 297-301
- Martinez-Cerezo, FJ, Tomas, A , Donoso, L , Enriquez, J , Guamer, C , Balanzo, J , Martinez-Nogueras, A , Vilardell, F Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma *J Hepatol* 20 (1994) 702-706
- Castells, A , Bmix, J . Bru, C , Ayuso, C , Roca, M , Boix, L , Vilana, R , Rodes, J Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients *Gastroenterology* 109 (1995) 917-922
- Elba, S , Giannuzzi, V , Misciagna, G , Manghisi, OG Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma *Ital J Gastroenterol* 26 (1994) 66-68
- Buckley, MMT, Hoa, KL Tamoxifen a reappraisal on its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use *Dmgs* 37 (1989) 451-490
- Brian, CA, Word, NE, Anderson, BW Role of specific interactions between protein kinase C and triphenylethylenes in inhibition of the enzyme *J Natl Cancer Inst* 29 (1988) 1628-1633
- Matsuda, S , Kadowaki, Y , Ichino, M 17beta estradiol mimics ligand activity of the c-erbB2 protooncogene product *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (1984) 10803-10806
- Fabian, C , Stenson, L , El-Serafi, M , Can, L , Heame, E Clinical pharmacology of tamoxifen in patients with breast cancer correlation with clinical data *Cancer* 48 (1981) 876-882
- Livraghi, T , Bolondi, L , Lazzaroni, S , Marin, G , Morabito, A , Rapaccini, GL, Salmi, A , Torzilli, G Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis *Cancer* 69 (1992) 925-929
- Shina, S , Tagawa, K , Unuma, T , Takashi, R , Yoshiura, K , Komatsu, Y , Hata, Y , Niwa, Y , Shiratori, Y , Terano, A , Sugimoto, T Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma *Cancer* 68 (1991) 1524-1530
- Kotoh, K , Sakai, S , Sakamoto, S , Nakayama, S , Satoh, M , Morotomi, I , Nawata, H The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy *Am J Gastroenterol* 89 (1994) 194-198
- Castells, A , Bruix, J , Bm, C , Fuster, J , Vilana, R , Navasa, M , Ayuso, C , Boix, L , Visa, J , Rodes, J Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection *Hepatology* 18 (1993) 1121-1126
- Livraghi, T , Giorgio, A , Marin, G , Salmi, A , de Sio, I , Bolondi, L , Pompili, M , Brunello, F , Lazzaroni, S , Torzilli, G Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients long term results of percutaneous ethanol injection *Radiology* 197 (1995) 101-108
- Lencioni, R , Bartolozzi, C , Caramella, D , Paolicchi, A , Carrai, M , Maltinti, G , Capita, A , Tafi, A , Conte, PF, Bevilacqua, G Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection Analysis of prognostic factors in 105 western patients *Cancer* 76 (1995) 1737-1746
- Ohnishi, K , Nomura, F , Ito, S , Fujiwara, K Prognosis of small hepatocellular carcinoma (less than 3 cm) after percutaneous acetic acid injection study of 91 cases *Hepatology* 23 (1996) 994-1002
- Ohnishi, K , Yoshioka, H , Ito, S , Fujiwara, K Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma *Hepatology* 27 (1998) 67-72
- Nagasue, N , Galiza, G , Kohno, H , Chang, YC, Hayahashi, T , Yamanoi, A , Nakamura, T , Yukaya, H Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma a retrospective comparison of 138 liver resections *Surgery* 106 (1989) 81-86
- Izumi, R , Shimizu, K , Iyobe, T , It, T , Yagi, M , Masui, O , Nonomura, A , Miyazaki, I Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma *Hepatology* 20 (1994) 295-301
- Yamamoto, M , Arii, S , Sugahara, K , Tobe, T Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma *Br J Surgery* 83 (1996) 336-340
- Kanematsu, T , Matsumata, T , Furuta, T , Shirabe, K , Yamagata, M , Utsunomiya, T , Sugimachi, K Lipiodol drug targeting in the treatment of primary hepatocellular carcinoma *Hepato Gastroenterol* 37 (1990) 442-444
- Stefanini, GF, Amorati, P Biselli, M , Mucci, F , Celt, A , Arienti, V , Roversi, R , Rossi, C , Re, G , Gasbarrini, G , Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma *Cancer* 75 (1995) 2427-2432
- Groupe d Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire A comparison of Lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma *N Engl J Med* 332 (1995) 1256-1261
- Kawai, S , Okamura, J , Ogawa, M (The cooperative study group for the liver cancer treatment of Japan) Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma - a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without adriamycin (first cooperative study) *Cancer Chemother Pharmacol* 31 Suppl (1992) 1-6

- Rossi, S., Di Stasi, M., Buscarini, E., Quaretti, P., Garbagnati, F., Squassante, L., Paties, CT, Siverman, DE, Buscarini, L.: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 167 (1996) 759-768
- Koda, M., Okamoto, K., Miyoshi, Y., Kato, S., Murawaki, Y., Horie, Y., Suou, T., Kawasaki, H.: Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato Gastroenterol* 41 (1994) 25-29
- Ishii, H., Okada, S., Okusaka, T., Yoshimori, M., Nakasuka, H., Shimada, K., Yamasaki, S., Nakanishi, Y., Sakamoto, M.: Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 82 (1998) 1638-1642
- CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Program) : Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 352 (1998) 17-20
- Kouroumalis, E., Skordilis, P., Thermos, K., Vasilaki, A., Moschandrea, J., Manousos, ON.: Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 42 (1998) 442-447
- Livraghi, T., Benedini, V., Lazzaroni, S., Meloni, F., Torzilli, G., Vettori, C.: Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83 (1998) 48-57
- Llovet, JM., Bruix, J., Fuster, J., Castells, A., Garcia-Valdecasas, JC., Grande, L., Franca, A., Bm, C., Navasa, M., Ayuso, M., Sole, M., Real, MI., Vilana, R., Rimola, A., Visa, J., Rodes, J.: Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the Tumor-Node-Metastasis Classification does not have prognostic power. *Hepatology* 27 (1998) 1572-1577
- Bruix, J., Llovet, JM., Castells, A., Montana, X., Bm, C., Ayuso, M., Vilana, R., Rodes, J.: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27 (1998) 1578-1583
- Nisiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., Morimoto, H., Takeda, T., Nakajima, S., Shiomi, S., Seki, S., Kobayashi, K., Otani, S.: Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 (1995) 1051-1055
- Serfaty, L., Aumaitre, H., Chazouilleres, O., Bonnand, AM., Rosmorduc, O., Poupon, RE., Poupon, R.: Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 27 (1998) 1435-1440
- Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S., Festi, D., Orsini, M., Salzetta, A., Novelli, V., Cippola, A., Fabbri, C., Pezzoli, A., Roda, E.: Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 24 (1996) 141-147
- Colombo, M., De Franchis, R., Ninno, ED., Sangiovanni, A., De Facio, C., Tommasini, M., Donate, MF., Piva, A., Di Carlo, V., Dioguardi, N.: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325 (1991) 675-680
- Collier, J., Sherman, M.: Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1 (1998) 273-278
- De Franchis, R., Meucci, G., Vecchi, M. et al.: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 118 (1993) 191-194
- Okuda, K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 15 (1992) 948-955
- Colombo, M., de Franchis, R., Del Ninno, E. et al.: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325 (1991) 675-680
- Oka, M., Kurioka, N., Kim, K. et al.: Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 12 (1990) 680-687
- Tsukuma, H., Hiyama, T., Tanaka, S. et al.: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver damage. *N Engl J Med* 328 (1993) 1797-1801
- Pelletier, G., Ducreux, M., Gay, F., Luboinski, M., Hagege, H., Dao, T., Van Steenberghe, W., Buffet, C., Rougier, P., Adier, M., Pignon, JP., Roche, A.: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 29 (1998) 129-134
- Allgaier, HP., et al.: *mt J Oncol* (1998)

15. ПЕЧЕНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

- Alter, H.J.: The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of NANB hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol., Suppl.* 1 (1990) 78-94
- Bravermann, D. Z., M. L. Johnson, F. Kern: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *New Engl. J. Med.* 302 (1980) 362-366
- Britton, R.C.: Pregnancy and oesophageal varices. *Amer. J. Surg.* 143 (1982) 421-425
- Burroughs, A.K., N.H. Seong, D.M. Dojcinov, P.J. Scheuer, S. Sherlock: Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *P. F. Med.* 51 (1982) 481-497
- Burroughs, A. K.: Liver disease and pregnancy. In N. McIntyre, I. P. Behamou, J. Bircher, M. Rizzetto, J. Rodes: Editors. *Oxford Med. Publ.* 1991 (pp. 1321-1336)
- Campillo, B., J. Bernuau, M.O. Witz, J.M. Lorphelin, C. Degott, B. Rueff, J.P. Benhamou: Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann. intern. Med.* 105 (1986) 383-384
- Degos, F., V. Thiers, S. Eriinger, P. Maisonneuve, L. Noel, C. Brecht, J.P. Benhamou: Neonatal transmission of HCV from mother with chronic hepatitis. *Lancet* 338 (1991) 758 (letter)

- Devoe, S.J., R. O'Shaughnessy: Clinical manifestations and diagnosis of pregnancy-induced hypertension. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27 (1984) 836
- Glenn, G., C.K. McSherry: Gallstones and pregnancy among 300 young women treated by cholecystectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127 (1968) 1968-1973
- Hu, M., L. Kang, G. Yao: An outbreak of viral hepatitis A in Shanghai. In L. Bianchi, W. Gerok, F. Deinhardt, K. P. Maier (eds.) . Dordrecht, Kluwer Acad. Publ. S. 361-366 (1990)
- Inoue, Y., T. Miyamura, T. Unayama, K. Takahashi: Maternal transfer of HCV. *Nature* 353 (1985) 609
- Kaplan, M.M.: Acute fatty liver of pregnancy. *New Engl. J. Med.* 313 (1985) 367-370
- Kern, F., G.T. Everson, B. Demark: Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy on the ovulatory cycle. *J. clin. Invest.* 68 (1991) 1229-1234
- Khuroo, M.S., M.R. Teli, S. Skidmore: Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Amer. J. Med.* 70 (1981) 252-256
- Kissin, C.M., E.J. Adam, A.E.A. Joseph: Acute fatty liver of pregnancy an diagnosis by computed tomography. *Brit. med. J.* 292 (1988) 622 (letter)
- Krejs, G.J.: Jaundice during pregnancy. *Semin. Liver Dis.* 3 (1983) 73-82
- Larrey, D., B. Rueff, G. Feldmann: Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 25 (1984) 1414
- Manas, K.J., J.D. Welsh, R.A. Rankin: Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 424-426
- Moise, K.J., D.M. Shah: Acute fatty liver of pregnancy: Etiology of fetal distress and fetal wastage. *Obstet. Gynecol.* 69 (1987) 482-485
- Morrin, P. A., S.P. Handa, L.S. Walberg, S.A. Bencosme, G.F. Kiphie, J.C. Wyllie: Acute renal failure in association with fatty liver of pregnancy: Recovery after fourteen days of complete anuria. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 844-851
- Novati, R., V. Thiers, A. Monforte, P. Maisonneuve, N. Principi, M. Conit, A. Lazzarin, Ch. Brechot: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J. infect. Dis.* 1965 (1992) 720-723
- Ockner, S.A., E.M. Brunt, S.M. Cohn, E.S. Krul, D.W. Hanto, M.G. Peters: Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 11 (1990) 59-64
- Palma, J., H. Reyes, J. Ribalta, M. Iglestias, H. C. Gonzales, I. Hernandez, C. Alvarez, D. Molina, M. Danitz: Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 15 (1992) 1043-2047
- Rassam, S.W., G.M. Dusheiko: Epidemiology and transmission of hepatitis C infection. *Europ. J. Gastroenterol. Hepa-tol.* 3 (1991) 585-591
- Riely, C.A.: Acute fatty liver of pregnancy. *Semin. Liver Dis.* 7 (1987) 47-54
- Riely, C.A.: Case studies in jaundice of pregnancy. *Semin. Liver Dis.* 8 (1988) 191-199
- Sherlock, S.: Acute fatty liver of pregnancy and the micro vesicular fat diseases. *Gut* 24 (1983) 265-269
- Schoemann, M.N., R.G. Batey, B. Wilcken: Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. *Gastroenterology* 100 (1991) 544-548
- Schorr-Lesinick, B., E. Lebovics, B. Dworkin, W. S. Rosenthal: Liver diseases unique to pregnancy. *Amer. J. Gastroenterol.* 86 (1991) 659-670
- Steven, M.M.: Pregnancy and liver disease. *Gut* 22 (1981) 592-614
- Steven, M.M.: Pregnancy in chronic active hepatitis. *Quart. J. Med.* 48 (1979) 519-523
- Thaler, M.M., D.V. Landers, Ch.K. Park, D.W. Wara, M. Houghton, G. Veereman-Wauters, R.L. Sweet, J.H. Han: Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 338 (1991) 17-18
- Van Dyke, R.W.: The liver in pregnancy. In G. Zakim, T.D. Boyer: Editors *Hepatology*. Saunders, Philadelphia 1990 (pp. 1438-1459)
- Varma, R. R.: Course an prognosis of pregnancy in women with liver disease. *Semin. Liver Dis.* 7 (1987) 59-66
- Walshe, J.M.: The management of pregnancy in Wilson's diseases treated with trientine. *Quart. J. Med.* 55 (1986) 81-85
- Wejstal, R., S. Hermodsson, G. Norkrans: Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *J. med. Virol.* 30 (1990) 178-180
- Whelton, M.J., S. Sheriok: Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis management and outcome. *Lancet* 2 (1968) 995-999
- Zenetti, A.R., P. Ferroni, E.M. Magliano: Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy. *J. med. Virol.* 9 (1982) 139-142

Научное издание

Гепатит и последствия гепатита

Переводчик и научный редактор
проф. Шептулин А.А.

Литературный редактор
Зубарева О.П.

Корректор
Тарковская Е.И.

Компьютерная верстка
Евдокимов С.И., Рахматулина Г.Е., Пелипенко О.А., Слинко С.В.

Техническая группа
Люманова З.С., Полякова С.Ю.

Менеджеры проекта
Брагина О.Н., Кириллова О.В.

Дизайн обложки
Шегерян П.

Издательство ГЭОТАР МЕДИЦИНА
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а
ЛР № 064871 от 15. 12. 96.

Отпечатано с готового оригинал-макета в ОАО «Типография «Новости»»
Подписано в печать 15.03. 99., печать офсетная, бумага офсетная,
формат 70×100 1/16, объем 27 п.л., тираж 5 000 экз., заказ № 2437
107005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46