

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов
доказательной медицины

ФГБУ «Поликлиника №1»
Управления делами Президента РФ

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroenterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by **MEDIA SPHERA Publishing Group**.
Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: А.К. Балихина,
Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л. 9,5
Заказ 1247-13
Отпечатано в типографии
ЗАО «Типография «Р-МАСТЕР»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 2

2.2013

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.Л. Никонов
Ответственный секретарь К.В. Пюрвеева

А.Г. Автандилов
А.А. Будзинский
С.А. Булгаков
В.В. Власов
Е.С. Вьючнова
Н.И. Громова
К.Г. Гуревич
И.А. Егорова
И.О. Иваников
С.В. Кашин
Л.В. Кудрявцева
М.А. Ливзан
И.В. Маев
И.А. Морозов
А.М. Нечипай
М.Ф. Осипенко
Л.М. Рошаль
В.Г. Румянцев
А.В. Фарбер
А.В. Чжао
А.П. Этингер
Н.Д. Ющук
Э.П. Яковенко

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Ковтун В.В., Ивашкин В.Т.
Неинвазивная диагностика фиброза: результаты национальных программ скрининга фиброза печени у больных с заболеваниями печени на территории Российской Федерации

Иваников И.О., Грачева Е.А., Емельянова Е.А., Петухова С.В., Зайцева М.А., Шапина М.В., Ильянова А.А.
Анемия как осложнение противовирусной терапии хронического гепатита С: клиническое значение и факторы риска

Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А., Чжао А.В.
Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение

Громова Н.И.
Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А.
Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени — к контролю над лечением

Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Чжао А.В.
Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение

В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б.
Побочное действие лекарственных средств на печень

Маев И.В., Вьючнова Е.С.
Эффективность гепатотропного препарата Прогепар в лечении хронических заболеваний печени

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шевченко Т.В., Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Жаворонкова О.И., Мелехина О.В., Ветшева Н.Н., Шуракова А.Б., Чжао А.В.
Псевдвоспалительная опухоль печени

ХРОНИКА

Власов В.В.
Продвижение доказательной медицины в XXI веке

Ереванская декларация о последовательном продвижении принципов доказательной медицины

ORIGINAL INVESTIGATIONS

3 *Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Kovtun V.V., Ivashkin V.T.*
Non-invasive diagnostics of fibrosis: The results of national programs of screening for liver fibrosis in the patients presenting with hepatic pathology at the territory of the Russian Federation

10 *Ivanikov I.O., Gracheva E.A., Emel'yanova E.A., Petukhova S.V., Zaitseva M.A., Shapina M.V., Il'yankova A.A.*
Anemia as a complication of antiviral therapy of chronic hepatitis C: clinical significance and risk factors

18 *Vishnevsky V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Nazarenko N.A., Zhao A.V.*
Surgery of liver hydatid cyst

26 *Gromova N.I.*
The application of nucleotides for the treatment of the patients presenting with chronic hepatitis B

SCIENTIFIC REVIEWS

31 *Morozov S.V., Kucheryavy Yu.A., Stukova N.Yu., Krasnaykova E.A.*
Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment

38 *Vishnevsky V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Zhao A.V.*
Hepatic tumours: diagnostics and surgical treatment

GUIDELINES FOR PRACTICING GASTROENTEROLOGISTS

48 *Gurevich K.G., Belousov Yu.B.*
Side effects of pharmaceutical products in the liver

55 *Maev I.V., V'yuchnova E.S.*
The effectiveness of the hepatotropic agent Prohepar and its application for the treatment of chronic liver diseases

CASE REPORT

63 *Shevchenko T.V., Paklina O.V., Karmazanovsky G.G., Yashina N.I., Zhavoronkova O.I., Melekhina O.V., Vetsheva N.N., Shurakova A.B., Zhao A.V.*
A pseudoinflammatory hepatic tumour (case report)

CURRENT EVENTS

70 *Vlasov V.V.*
The advancement of evidence-based medicine in the XXI century

72 Erevan Declaration of the Consistent Advancement of the Principles of Evidence-Based Medicine

Неинвазивная диагностика фиброза: результаты национальных программ скрининга фиброза печени у больных с заболеваниями печени на территории Российской Федерации

Д.м.н., проф. Ч.С. ПАВЛОВ¹, врач Д.В. ГЛУШЕНКОВ^{1*}, В.В. КОВТУН², д.м.н., проф., акад. РАМН В.Т. ИВАШКИН¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ²ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь», Подольск

Nin-invasive diagnostics of fibrosis: The results of national programs of screening for liver fibrosis in the patients presenting with hepatic pathology at the territory of the Russian Federation

CH.S. PAVLOV¹, D.V. GLUSHENKOV¹, V.T. IVASHKIN²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Federal state government facility «Military Clinical Hospital No 1586», Podolsk

Рассмотрена актуальность применения инновационной методики неинвазивной оценки фиброза — эластографии печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Представлены итоги Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» и результаты анализа распределения больных хроническим гепатитом В и С по стадиям фиброза печени в 6 субъектах Российской Федерации. В проведенных мультицентровых (5 медицинских центров) исследованиях эластография печени позволила сформировать основные группы больных фиброзом печени (F0, F1, F2, F3, F4) и в дальнейшем выбрать оптимальную лечебно-диагностическую тактику, а также выявить наиболее распространенные хронические заболевания печени у жителей Москвы.

Ключевые слова: фиброз печени, неинвазивная диагностика, эластография печени, фиброскан, ФиброТест, ФиброМакс, СтеатоСкрин.

This article is focused on the importance of clinical application of the innovative non-invasive method for diagnostics of hepatic fibrosis known as liver elastography in the patients presenting with diffuse hepatic pathology. The results of the All-Russian «Care for liver days» National Project are presented in conjunction with the data obtained in the analysis of the distribution of patients suffering chronic hepatitis B and C by stages of hepatic fibroses in 6 regions of the Russian Federation. The multicenter studies involving 5 medical centres with the use of liver elastography made it possible to form a few groups of patients with hepatic fibrosis (F0, F1, F2, F.3, and F4) and thereafter choose the optimal diagnostic and therapeutic strategies for the management of this condition in each of these groups. Special attention is given to the prevalence of the most widespread chronic liver diseases among Moscow residents.

Key words: hepatic fibrosis, non-invasive diagnostics, liver elastography, fibroscan, fibro-test, fibro-max, steato-screen.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) представляют серьезную проблему для здравоохранения всего мира. К середине 2011 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) [1]. В среднем у 2 млрд человек во всем мире ($\frac{1}{3}$ мировой популяции) выявляются серологические маркеры HBV-инфекции, из них у 350–400 млн человек — маркеры хронической инфекции. Кроме того, отмечается неуклонное увеличение распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), на долю которой в США приходится 69% всех ХДЗП [2]. В России из всех больных сахарным диабетом 2-го типа (более 2 млн) у $\frac{2}{3}$ диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [3].

Основной путь прогрессирования ХДЗП — развитие последовательных стадий фиброза печени (ФП) с формированием цирроза (ЦП) и рака печени, что во многом предопределяет неблагоприят-

ный жизненный прогноз этой категории больных [3]. Смертность в течение 5 лет после постановки диагноза ЦП составляет 45–86% [4].

ФП — закономерное следствие и основной неблагоприятный прогностический фактор естественного течения ХДЗП любой этиологии, поэтому ранняя его диагностика и уточнение стадии крайне важны в прогнозировании заболевания, обратимости выявленных изменений и выборе оптимальной лечебной тактики [5].

Изучение ФП у больных ХДЗП основывается на следующих аргументах:

1) выраженный ФП влияет на эффективность курса терапии, и его выявление может потребовать продления сроков лечения и увеличения доз препаратов [5];

2) оценка стадии и риска прогрессирования ФП у пациентов с ХДЗП, у которых на фоне лечения развиваются нежелательные эффекты терапии, вно-

*e-mail: dr.glushenkov@gmail.com

сит весомый вклад в определение дальнейшей лечебной тактики и приверженности больного назначенной терапии [3, 5, 6];

3) наличие ФП у больных НАСГ позволяет обосновать назначение лекарственной терапии [2];

4) возможность обратного развития ФП на фоне лечения служит основным критерием эффективности лекарственной терапии и активно изучается в процессе клинических исследований новых препаратов [5];

5) пациенты с выраженным ФП входят в группу высокого риска по развитию ЦП и рака печени [7].

Современная гепатологическая практика располагает как инвазивными, так и неинвазивными методами оценки ФП. Инвазивная диагностика ФП основана на проведении пункционной биопсии печени (ПБП). Данная методика, оставаясь «золотым стандартом» диагностики ФП, проводится в госпитальных условиях, имеет ряд противопоказаний и сопряжена с риском осложнений вплоть до летальных исходов [6, 8]. Кроме того, по мнению ряда авторов, результаты морфологического исследования ткани печени в некоторых случаях сомнительны и не могут служить основанием для выбора лечебной тактики [3, 4].

Неинвазивная оценка ФП проводится в двух направлениях: инструментальная (эластография печени) и серологическая (диагностические панели Фибро-АктиТест, ФиброМакс и СтеатоСкрин) диагностика.

Эластография печени — метод, позволяющий проводить неинвазивную оценку ФП путем генерирования вибрационных импульсов и компьютерного анализа и судить об изменении эластических свойств печени, а проведение ее в динамике позволяет судить о темпах прогрессирования ФП [9–11]. Эластография печени проводится на аппарате FibroScan (рис. 1, 2). Теоретической предпосылкой для создания этой методики послужил клинический опыт расшифровки уплотнения печеночной ткани при пальпации в пользу выраженного ФП или ЦП.

Метод эластографии печени основан на законе Гука, который определяет реакцию материала на сжатие. Датчик состоит из смонтированных по одной оси чувствительного элемента и генератора низкочастотных колебаний. В процессе исследования используется пульс-эхо-ультразвуковая методика, направленная на оценку распространения создаваемых механических колебаний на подлежащую ткань печени и скорость распространения упругих волн, которая напрямую зависит от плотности ткани печени: чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна. Таким образом определяется эластичность печеночной ткани, которая выражается в килопаскалях (кПа). Среднее значение показателя эластичности характеризует



Рис. 1. Аппарат FibroScan 502.



Рис. 2. Аппарат FibroScan 402.

эластичный модуль печени (E), который рассчитывается по формуле:

$$E = 3\rho V_s^2,$$

где V_s — скорость волны сдвига, ρ — массовая плотность (константа для тканей). Суммарный объем, подвергающейся исследованию печеночной ткани в среднем составляет 6 см³, что во много раз превышает таковой при ПБП.

Неинвазивная серологическая оценка ФП проводится путем анализа теста ФиброТест [9, 12, 13] (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс; рис. 3), который включает 5 биохимических показателей: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамил-транспептидазу и общий билирубин, связанные в дискриминантную функцию. Из представленных биохимических показателей с учетом пола, возраста, роста и массы тела пациента на основании математического анализа рассчитывается индекс, соответствующий определенной стадии ФП.

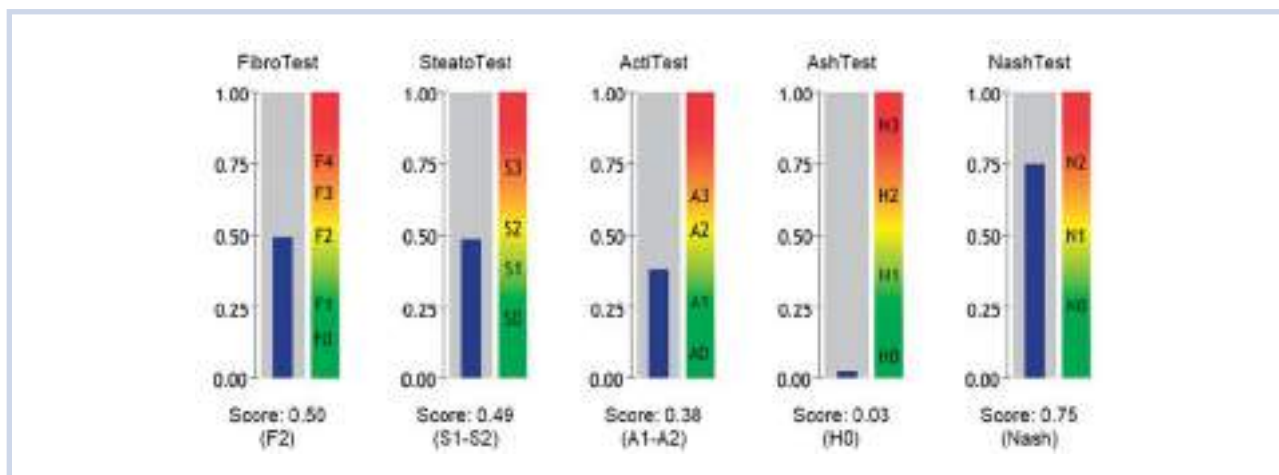


Рис. 3. Диагностическая панель ФиброМакс.

Таблица 1. Диагностическая панель СтеатоСкрин

Уровень (риск)	Изменения печени	Рекомендации для больных
I	Выраженный стеатоз и ФП не диагностированы	Рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием печени, а также регулярное проведение теста СтеатоСкрин
II	Подозрение на выраженный стеатоз (более 5%), выраженный ФП отсутствует	Рекомендуются консультация врача-гепатолога для выбора оптимальной лечебной тактики, а также ежегодное проведение теста СтеатоСкрин
III	Подозрение на выраженный ФП, выраженный стеатоз печени отсутствует	Настоятельно рекомендуются консультация врача-гепатолога и выполнение диагностического теста ФиброТест для определения стадии фиброза
IV	Подозрение на выраженный ФП и выраженный стеатоз (более 5%)	Настоятельно рекомендуются консультация врача-гепатолога и выполнение диагностического теста ФиброМакс для точной диагностики НАЖБП

Кроме того, для выявления риска развития ФП и выраженности стеатоза печени у больных НАЖБП широко применяется диагностическая панель СтеатоСкрин (табл. 1).

Национальная программа №1: скрининг-исследование ХДЗП с применением эластографии печени

Широкое распространение в большинстве случаев малосимптомного течения ХДЗП, часто сопровождающихся формированием ФП, послужило основанием для проведения в 2010 г. скрининг-исследования ХДЗП у жителей Москвы в рамках Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» (фрагменты проекта неоднократно транслировались в эфире Первого канала в программе «Здоровье с Еленой Малышевой», а также представлены на постерной сессии монотематической кон-

ференции под эгидой EASL «Печеночный фиброз: общие и органно-специфические механизмы», в Петербурге (Германия) в 2011 г. [10]).

Цель скрининг-исследования заключалась в первичной диагностике ХДЗП у жителей Москвы с применением эластографии печени.

В Общероссийский национальный проект «Дни заботы о печени» были включены 55 человек в возрасте 18–53 лет (средний возраст 35 ± 17 года). Распределение участников по полу: 19 (34,5%) мужчин, 36 (65,5%) женщин. Индекс массы тела не более 25 кг/м^2 выявлен у 34 обследованных, $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ — у 17 и не менее 30 кг/м^2 — у 4 человек.

Поводом для участия в проекте послужили симптомы и анамнестические данные добровольцев, представленные в табл. 2 и на рис. 4.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что у 48 (87,3%) из 55 участников проекта наблюдались жалобы разной степени выраженности, а 7 (12,7%) человек проекта жалоб не предъявляли.

У 40 (72,7%) человек ранее проводились хирургические манипуляции и гемотрансфузии, 15 (27,3%) участников проекта за последние 5 лет отмечали изменение массы тела (см. рис. 4). Все обследованные отрицали злоупотребление алкоголем.

Таблица 2. Клиническая картина участников проекта

Симптом	Число участников	
	абс.	%
Слабость, утомляемость	48	87,3
Боль в области правого подреберья	32	58,2
Кровоточивость десен	4	7,3
Кожный зуд	2	3,6
Не предъявляли жалобы	7	12,7

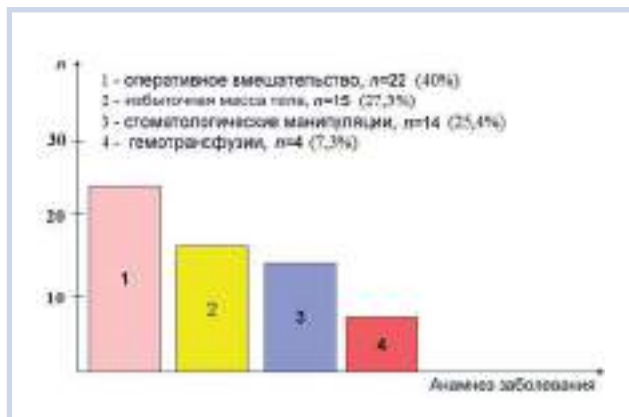


Рис. 4. Анамнестические данные участников проекта.

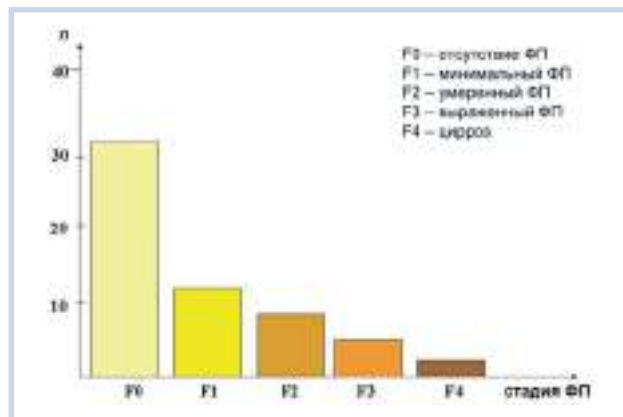


Рис. 5. Распределение участников проекта по стадиям ФП.

На первом этапе проекта всем участникам в Университетской клинической больнице №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на аппарате FibroScan 502 выполнялась эластография печени. Цель выполнения данного исследования заключалась в оценке ФП как основного неблагоприятного прогностического фактора естественного течения ХДЗП. Результаты распределения участников проекта по стадиям ФП представлены на рис. 5.

У 31 (56,3%) участника проекта из 55 фиброзных изменений в ткани печени не выявлено, а у 24 (43,7%) обследованных выявлены разные стадии ФП: F1 — у 12 (21,9%), F2 — у 8 (14,5%), F3 — у 3 (5,5%) и F4 — у 1 (1,8%) человека.

Средний показатель эластичности печеночной ткани у обследованных составил $10,8 \pm 4,3$ кПа: для стадии F0 — 5,6 кПа, F1 — 6,7 кПа, F2 — 8,4 кПа, F3 — 11,6 кПа, F4 — 22,3 кПа. При выполнении эластографии печени у всех участников проекта отмечена однородность полученных значений, что свидетельствует о точности проведенного исследования и достоверности средней результирующей величины ($p < 0,05$).

Второй этап проекта заключался в дальнейшем обследовании участников, которые были разделены на две группы: в 1-ю вошел 31 участник без ФП, во 2-ю — 24 участника с ФП.

В 1-й группе выполняли стандартные методы обследования (клинический, биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ на HCV- и HBV-инфекцию, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости).

В результате обследования у участников 1-й группы не выявлено самостоятельных заболеваний печени, о чем свидетельствовали нормальные показатели анализов крови, отсутствие патологических изменений при УЗИ органов брюшной полости и ФП по данным эластографии печени.

Во 2-й группе с учетом наличия фиброзных изменений кроме рутинных методов обследования с помощью полимеразной цепной реакции исследо-

вали маркеры инфекции вирусом гепатита В и С, а также показатели аутоиммунных и метаболических заболеваний печени. Результаты комплексного обследования представлены в табл. 3.

У 17 (31%) участников проекта при УЗИ органов брюшной полости выявлена жировая инфильтрация печени, а у 9 (16,4%) — маркеры хронической HCV- и HBV-инфекции (см. табл. 3). Распределение участников 2-й группы в зависимости от этиологического фактора представлено на рис. 6.

Таким образом, на втором этапе проекта у обследованных 2-й группы (43,7%) были диагностированы различные самостоятельные заболевания печени (табл. 4 и 5).

Таким образом, проведенное исследование в рамках Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» позволило с помощью эластографии осуществить скрининг ФП 55 участникам из групп высокого риска развития ХДЗП. У 31 участника проекта патологии со стороны печени не выявлено, однако у 24 (25%) обследуемых впервые диагностированы ХДЗП с формированием разных стадий ФП. При этом у 15 (27,3%) участников выявлена НАЖБП, у 4 (7,2%) — хронический гепатит В (ХГВ), у 4 (7,2%) — хронический гепатит С (ХГС) и у 1 (1,8%) — ЦП.

Таблица 3. Результаты обследования участников 2-й группы

Патологические изменения	Число участников	
	абс.	%
Тромбоцитопения	1	1,8
Биохимическая активность	9	16,2
HCVRNA	4	7,3
Генотип 1b	1	1,8
Генотип 3a	3	5,4
HBVDNA	5	9,1
HBeAg	2	3,6
Гепатомегалия	7	12,6
Спленомегалия	1	1,8
Стеатоз печени	17	31

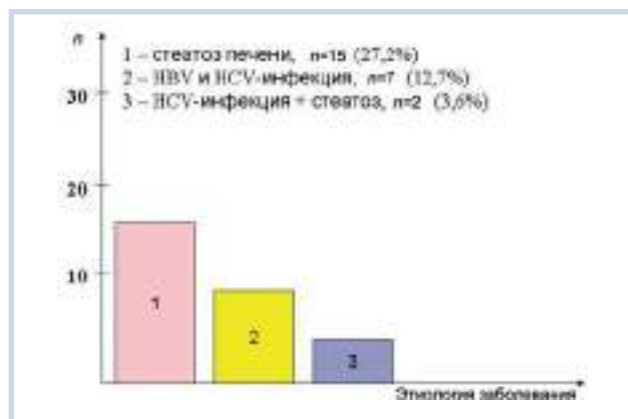


Рис. 6. Распределение участников проекта в зависимости от этиологии заболевания.

Национальная программа №2: распределение больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени (5-летнее мультицентровое исследование)

Проанализированы истории болезней пациентов с ХГВ и ХГС из шести субъектов РФ (Москва, Московская область, Самара, Самарская область, Саратов, Саратовская область), которым с декабря 2007 г. по сентябрь 2012 г. проводили эластографию печени на аппарате FibroScan с соблюдением стандартных требований. Исследования проводили в 5 медицинских центрах РФ: Университетской клинической больнице №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, О.А. Лобко, В.Т. Ивашкин); Поликлинике НИИ ФХМ Москвы (Е.В. Лобко); 1586 ВКГ ЗВО МО РФ

Нарофоминска (В.В. Ковтун); ООО МК «Гепатолог» Самары (В.Г. Морозов, Л.М. Топорнина, Е.В. Жаркова, Е.С. Малова); МУЗ ГКБ №2 им. В.И. Разумовского Саратова (Н.И. Миронова).

Цель анализа заключалась в распределении больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени.

Критериями включения в анализ служили достоверный диагноз ХГВ или ХГС, отсутствие у больных ХГВ HCV- и HDV-инфекции, ХГС HBV- и HDV-инфекции, ХГВ- и ХГС-противовирусной терапии в анамнезе, избыточной массы тела, стеатоза печени и асцита, хронической сердечной недостаточности IIБ стадии, а также возраст более 16 лет.

Распределение больных ХГВ по стадиям ФП (результаты эластографии печени). В анализ вошли 752 пациента с ХГВ (HBVDNA+) в возрасте 16–60 лет (средний возраст 38 ± 22 года). Распределение по полу: 351 мужчина, 401 женщина. Результаты распределения больных ХГВ по стадиям ФП на основании данных эластографии печени представлены на рис. 7.

ФП (стадия F0) не выявлен у 506 (67,3%) пациентов, минимальный ФП (стадия F1) зарегистрирован у 122 (16,2%) человек, умеренный ФП (стадия F2) — у 52 (6,9%), выраженный ФП (стадия F3) — у 40 (5,3%), ЦП (стадия F4) — у 32 (4,3%) больных ХГВ.

Таким образом, основную группу больных ХГВ в РФ, по данным эластографии печени, составили пациенты с F0–F1-стадией ФП (83,5% случаев); умеренный ФП, выраженный ФП и ЦП выявлены у 16,5% обследованных.

Таблица 4. Хронические диффузные заболевания печени, выявленные при обследовании

ХДЗП	Число участников	
	абс.	%
ХГВ без признаков биохимической активности	4	7,2
ХГВ с признаками биохимической активности	1	1,8
ХГВ (HBeAg-негативный вариант)	3	5,4
ХГВ (HBeAg-позитивный вариант)	2	3,6
ХГС (генотип 1b) с признаками биохимической активности	1	1,8
ХГС (генотип 3a) с признаками биохимической активности	2	3,6
ЦП (HCVRNA+, генотип 3a), класс А по Child-Pugh	1	1,8
НАЖБП: стеатоз	9	16,2
НАЖБП: НАСГ	6	10,8
ХГС + НАЖБП	2	3,6

Примечание. ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С.

Таблица 5. Распределение участников 2-й группы по стадиям ФП в зависимости от этиологии заболевания

Стадия ФП	Этиология заболевания					
	HBV-инфекция		HCV-инфекция		стеатоз печени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F1	3	5,5	1	1,8	8	14,4
F2	1	1,8	2	3,6	5	9
F3	1	1,8	—	—	2	3,6
F4	—	—	1	1,8	—	—

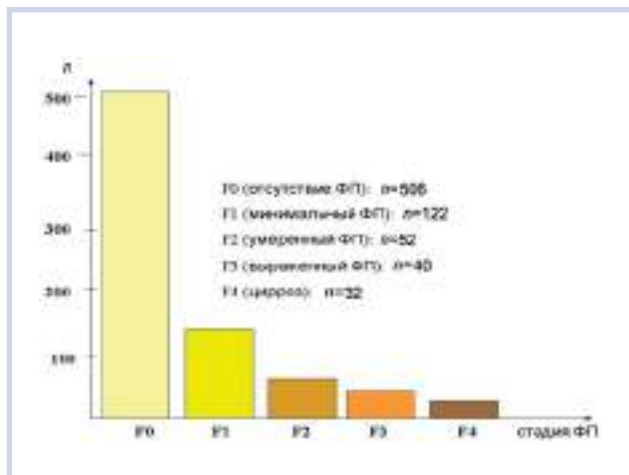


Рис. 7. Распределение больных ХГВ по стадиям ФП.

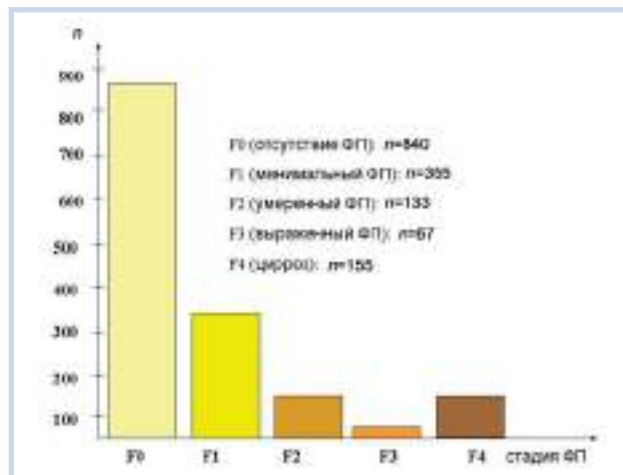


Рис. 8. Распределение больных ХГС по стадиям ФП.

Распределение больных ХГС по стадиям ФП (результаты эластографии печени) [14]. В анализ были включены 1550 пациентов с ХГС (HCVRNA+) в возрасте 16—52 лет (средний возраст 34 ± 18 лет). Распределение по полу: 912 мужчин, 638 женщин. Результаты распределения больных ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени представлены на рис. 8.

ФП (стадия F0) не выявлен у 840 (54,2%) человек, минимальный ФП (стадия F1) имели 355 (22,9%) пациентов, умеренный ФП (стадия F2) — 133 (8,6%), выраженный ФП (стадия F3) — 67 (4,3%), ЦП (стадия F4) — 155 (10%) больных ХГС (рис. 8).

Таким образом, основную группу больных ХГС в РФ, по данным эластографии печени, составили пациенты с F0—F1-стадией ФП (77,1%); умеренный ФП, выраженный ФП и ЦП выявлены у 22,9% обследованных. Кроме того, больных ЦП вирусной С-этиологии выявлено в 2 раза больше, чем больных ЦП вирусной В-этиологии (4,3 и 10% соответственно).

Результаты этой национальной программы были представлены в 2012 г. на постерной сессии специальной конференции EASL и AASLD в Праге

и в рамках XVIII Гастроэнтерологической недели в Москве.

Заключение

Применение неинвазивной методики — эластографии печени — в Общероссийском национальном проекте «Дни Заботы о печени» позволило провести неинвазивный скрининг ФП у лиц из групп высокого риска и в дальнейшем своевременно диагностировать самостоятельные ХДЗП. По итогам этого проекта установлено, что НАЖБП — наиболее часто встречаемое заболевание печени у жителей Москвы.

Кроме того, анализ распределения больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании выполнения эластографии печени показал, что основную группу обследованных составили пациенты с F0—F1-стадией ФП, пациентов с ЦП вирусной С-этиологии было в 2 раза больше, чем больных ЦП вирусной В-этиологии.

Таким образом, учитывая прогрессирование ФП, влияние его на выживаемость больных ХДЗП и результаты лечения, стадию заболевания печени (стадию ФП) целесообразно оценивать в динамике с применением эластографии печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marco M. Natural History, Clinical Manifestations, and Prognostic Indicators of Disease Progression and Survival of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. <http://www.thebody.com>
2. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2011; 24: 3—20.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М: М-Вести 2005: 66—536.
4. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *J Hepatol* 2010; 24: 289—293.
5. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209—218.
6. Francoise D. Practices of Liver Biopsy in France: Results of Prospective Nationwide Survey. *J Hepatol* 2011; 32 (6): 1403—1408.
7. Pavlov Ch., Kononova O., Glushenkov D., Ivashkin V. Diagnostics of cirrhosis of liver with use of non-invasive methods. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms, EASL: monothematic conference, Petersburg, Germany, 2011: 143.
8. Poynard T., Ratziu V., Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *J Gastroenterol* 2009; 14 (543): 8.
9. Pavlov Ch., Kononova O., Glushenkov D., Zolotarevskii V., Ivashkin V. Evaluation and comparative analysis of liver fibrosis non-invasive diagnostic methods in patients with chronic hepatitis C and B: Doppler ultrasonography, elastography and fibrotest. *Ultrasound in medi-*

- cine and biology, 12th Congress of the World Federation for ultrasound in medicine and biology, Sydney, Australia, 2009; 35 (8 S): 178, 1290.
10. *Pavlov Ch., Glushenkov D., Konovalova O., Ivashkin V.* Screening-research CDLD with liver elastography. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms. EASL: monothematic conference. Petersberg, Germany 2011: 145.
 11. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R.* Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2009; 29 (12): 1705–1713.
 12. *Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T.* Sensitivity and Specificity of Fibro Test in Patients with Chronic Hepatitis C/B at Different Stages of Hepatic Fibrosis. *Hepatology International* (official journal of the Asian Pacific Association for the study of the liver). 2008; 2 (Suppl 2): 48.
 13. *Poynard T.* A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hep* 2008; 2: 3–7.
 14. *Pavlov Ch., Glushenkov D., Lobko O., Morozov V., Mironova N., Lobko E., Kovtun V., Ivashkin V.* The distribution of patients with chronic hepatitis C (HCV) in the Russian Federation by the stage of liver fibrosis (Data elastometry — a four-year multicenter study). EASL-AASLD Special Conference on «Therapy of Hepatitis C: Clinical application and drug development». The Czech Republic, Prague, September 14-16/2012, Poster board number: 62, p. 125.

Анемия как осложнение противовирусной терапии хронического гепатита С: клиническое значение и факторы риска

Д.м.н., проф. И.О. ИВАНИКОВ^{1*}, Е.А. ГРАЧЕВА¹, Е.А. ЕМЕЛЬЯНОВА¹, к.м.н. С.В. ПЕТУХОВА¹, М.А. ЗАЙЦЕВА², М.В. ШАПИНА³, к.м.н. А.А. ИЛ'ЯНКОВА⁴

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; ²Поликлиника Федерации независимых профсоюзов России; ³ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии»; ⁴Городская клиническая больница №71, Москва

Anemia as a complication of antiviral therapy of chronic hepatitis C: clinical significance and risk factors

I.O. IVANIKOV¹, E.A. GRACHEVA¹, E.A. EMEL'YANOVA¹, S.V. PETUKHOVA¹, M.A. ZAITSEVA², M.V. SHAPINA³, A.A. IL'YANKOVA⁴

¹Federal state budgetary facility «Central Clinical Hospital with Polyclinic», General Management Department of Presidential Administration; ²Polyclinic of the Federation of Independent Trade Unions of Russia; ³Federal state institution «State Coloproctological Research Centre»; ⁴City Clinical Hospital No 71, Moscow

Обследованы 48 больных хроническим вирусным гепатитом С, которым проводилось лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Целью исследования явилось выявление зависимости развития анемии как осложнения противовирусной терапии хронического гепатита С от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания. На фоне противовирусного лечения анемия была выявлена в 75% случаев, эритропения — в 46%. Снижение концентрации гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов в крови в процессе лечения явились следствием проводимой терапии, так как были связаны с началом применения препаратов, после отмены которых значения данных показателей восстанавливались. Установлено, что развитие анемии и эритропении зависит от пола: женский пол соотносится с большей вероятностью их развития. Наряду с этим, выраженность анемии имела прямую зависимость от вирусемии, что, по-видимому, связано с истощением компенсаторных функций организма на фоне высокой вирусной нагрузки.

Ключевые слова: анемия, хронический вирусный гепатит С, лечение, осложнения.

The present study included a total of 46 patients presenting with chronic viral hepatitis C treated with pegylated interferon. The objective of the work was to elucidate the relationship between anemia as a complication of therapy of chronic hepatitis C and the individual characteristics of the patients in the course of the disease. Anemia and erythropenia were diagnosed in 75% and 46% of the patients given antiviral treatment respectively. The reduction in the hemoglobin level and the number of erythrocytes in blood was believed to be a consequence of therapy because these changes coincided with the onset of the treatment. Moreover, both parameters returned to the respective initial values after the discontinuation of therapy. The development of anemia and erythropenia was shown to depend on gender: these conditions were more frequently diagnosed in women than in men. The severity of anemia was directly dependent on the level of viremia, probably because of the strong viral load on the organism exhausted its compensatory reserves.

Key words: anemia, chronic viral hepatitis C, treatment, complications.

Профилактика и лечение вирусных гепатитов остается серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. Несмотря на успехи, достигнутые в предотвращении инфицирования, в настоящее время в мире насчитывается 150—170 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС), многие из них погибают от рака печени и цирроза [17, 29, 50]. В связи с этим лечение ХГС с целью предотвращения развития указанных тяжелых осложнений представляется актуальной проблемой.

На данном этапе наиболее эффективным является лечение ХГС препаратами пегилированного интерферона (ИФН) α_{2a} или α_{2b} в комбинации с рибавирином. Однако такое лечение имеет много осложнений.

Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10—14%. Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, подъем температуры тела) и психические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22—31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто обнаруживается нейтропения (18—20%) [51]. При выраженном снижении количества нейтрофилов инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. Пегилирован-

*e-mail: ivanikov51@mail.ru

ные ИФН могут индуцировать аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение предсуществовавших аутоиммунных расстройств.

Наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9—15% пациентов [2]. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы, но их благотворное влияние на частоту достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) не доказано и безопасность не установлена [15, 25, 26]. В настоящее время применение факторов роста на фоне комбинированной противовирусной терапии гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов [51].

Новизна предпринятого исследования обусловлена тем, что в России распространенность осложнений комбинированной терапии существенно отличается от описанных в мировой литературе. Кроме того, недостаточно данных о том, какие параметры нужно оценивать перед началом лечения, чтобы избежать тяжелых осложнений. Нами была предпринята попытка найти такие параметры, предварительная оценка которых может позволить заранее, до начала лечения, предсказать развитие анемии, что в дальнейшем позволит назначать факторы роста только группам риска.

Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы выявить, существует ли зависимость риска развития анемии как осложнения комбинированной терапии ХГС от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- сформировать выборку пациентов с ХГС;
- выявить и охарактеризовать изменения крови (гемоглобин, число эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците) у данных пациентов во время лечения;
- выявить и оценить зависимость этих изменений от индивидуальных особенностей пациентов (пол, возраст), течения болезни (длительность, активность процесса, виремия и др.), особенностей вируса (генотип);
- сопоставить полученные результаты с данными литературы и определить, какие из них могут быть расценены как факторы риска развития анемии.

Вирус гепатита С (ВГС, HCV) является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, принадлежащим к семейству *Flaviviridae* и роду флавивирусов [28]. Острая HCV-инфекция развивается редко. В большинстве случаев время инфицирования неизвестно и заболевание выявляют только при развитии хро-

нического поражения печени. Существуют 6 основных генотипов вируса, распространенных по всему миру [46]. Генотип HCV не оказывает влияния на прогрессирование поражения печени, но от него зависит эффективность противовирусной терапии. В Северной Европе и России наиболее распространен генотип 1; эффективность доступного в настоящее время лечения HCV-инфекции, вызванная данным генотипом, низкая [1].

ВГС обладает прямым цитолитическим действием, однако в патогенезе имеет место и участие иммунной системы. Хроническая инфекция развивается приблизительно у 80% инфицированных, последующее выздоровление наблюдают редко [43].

В настоящее время ХГС чаще диагностируют при обследовании в связи со случайно обнаруженными изменениями аминотрансфераз [16]. У большинства пациентов инфекция протекает бессимптомно вплоть до развития цирроза печени, после первичного инфицирования, вирус сохраняется примерно в 50—80% случаев [17, 29, 49].

ВГС содержит несколько антигенов, на которые у инфицированного вырабатываются антитела, обнаружение которых используют в диагностике HCV-инфекции [8]. Период от момента инфицирования до появления антител в крови может составлять 6—12 нед. В таких случаях для диагностики используют HCV RNA, которая появляется в крови через 2—4 нед после инфицирования.

Показатели ферментов печени могут быть в пределах нормы, возможно повышение активности аминотрансфераз [38]. При гистологическом исследовании можно количественно оценить выраженность воспалительного процесса и фиброза. С этой целью при ХГС часто используют систему Metavir, согласно которой степень фиброза оценивают в баллах — от 1 до 4 (4 балла приравнивают к циррозу) [14, 24].

Целью терапии является элиминация инфекции, профилактика неблагоприятных исходов ХГС (цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы). На практике эрадикация вируса характеризуется СВО, определяемым как отсутствие HCV RNA в сыворотке крови, что определяется чувствительным тестом в конце лечения и через 6 мес [28]. Уровень СВО, равный 42—46%, наблюдается у HCV-инфицированных пациентов с генотипом 1, в то время как у пациентов с генотипами 2 и 3 отмечается уровень 76—82% СВО [17, 19, 29].

В настоящее время для лечения ХГС используют сочетание пегилированного ИФН- α_{2a} или - α_{2b} с рибавирином, которые зарегистрированы в России. Ключевые факторы успеха терапии — оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения.

Доза пегилированного ИФН- α_{2b} определяется из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела в неделю. Доза

рибавирина также зависит от массы тела (менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут): 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при ее величине более 75 кг. Доза пегилированного ИФН- α_{2a} является фиксированной — 180 мкг/нед [51].

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа HCV: при инфицировании генотипом 1 она составляет 48 нед, генотипом 2 и 3 — 24 нед. При генотипах 4 и 6 рекомендуется 48-недельный курс лечения, при генотипе 5 для формулировки лечебных рекомендаций информации недостаточно.

Предикторами ответа на противовирусное лечение ХГС являются: не первый генотип вируса; вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл, женский пол, возраст менее 40 лет, европейская раса, масса тела менее 75 кг, отсутствие резистентности к инсулину, повышенная активность аминотрансфераз, отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени [30].

К сожалению, несмотря на значительные достижения в области лечения ХГС, сочетание ИФН и рибавирина приводит к побочным эффектам, требующим снижения дозы или прекращения лечения (до 32% случаев) [17].

Среди гематологических нарушений, связанных с применением комбинированной терапии, существенное значение имеет анемия, так как она может снижать качество жизни и является определяющим фактором повышенной утомляемости, недомогания и хронической усталости [41].

Рибавирин вызывает дозозависимую гемолитическую анемию, однако лежащие в ее основе механизмы изучены мало. Рибавирин концентрируется в эритроцитах [22], вызывая ингибирование внутриклеточного метаболизма энергии и окислительного повреждения мембраны, что приводит к ускоренному внесосудистому гемолизу в ретикуло-эндотелиальной системе [42]. Рибавирининдуцированный гемолиз превышает ретикулоцитоз, в результате чего развивается анемия [13]. Кроме того, ретикулоцитоз в ответ на рибавирининдуцированный гемолиз также нарушен пегилированным ИФН, вызывающим супрессию костного мозга, что усугубляет снижение уровня гемоглобина за счет снижения числа эритроцитов [35].

Тем не менее в большинстве случаев снижение гемоглобина является вторичным и вызвано рибавирином, который активно накапливается в эритроцитах и достигает крайне высоких внутриклеточных концентраций, превышающих 1000 мкМ [23]. Вместе с высокой частотой анемии комбинированная терапия предполагает зависимый от концентрации прямой токсический эффект. Данные о том, что внутриклеточное фосфорилирование рибавирина

приводит к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ), который может привести к нарушению функции митохондрий [34], позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой рибавирин может оказывать внутреннюю токсичность посредством увеличения внутриклеточного окислительного стресса [48]. Для того чтобы проверить эту гипотезу, L. De Franceschi и соавт. оценивали *in vivo* и *in vitro* эффекты рибавирина на нескольких маркерах оксидативного стресса. После 12-часовой инкубации эритроцитов с рибавирином они обнаружили статистически значимое снижение уровня АТФ вместе с сопутствующим увеличением гексозомонофосфатного шунта, который повышается при возросшем окислительном стрессе. *In vivo* рибавирин снижал активность Na-K-помпы эритроцитов, и увеличивал K-Cl-котранспорт и связывание малонового диальдегида (маркера перекисного окисления липидов) с агрегированными мембранами [13]. В другом исследовании также обнаружили указания на увеличение окислительного стресса во время комбинированной терапии: снижение сульфгидрильных групп мембранного белка, АТФ и глутатиона и повышение реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты [42]. Кроме того, было продемонстрировано, что антиоксидант глутатион предотвращает рибавирининдуцированные окислительные изменения *in vitro* [20]. Также в мембранных липидах эритроцитов у пациентов, получавших ИФН с рибавирином, были обнаружены вызванные рибавирином изменения, которые интерпретировали как окислительное повреждение [47]. Все эти результаты свидетельствуют о том, что рибавирин увеличивает окислительный стресс в эритроцитах с последующими мембранными повреждениями и эти поврежденные «устаревшие» эритроциты затем подвергаются физиологическому внесосудистому уничтожению ретикулоэндотелиальной системой с более высокой частотой. Хотя этот механизм не противоречит данным о том, что рибавирининдуцированная анемия сопровождается повышением эритропоэтина и ретикулоцитов, тем не менее компенсаторный эритропоэз оказывается ниже, чем ожидалось, по сравнению с другими формами периферической анемии [4]. Именно поэтому было высказано предположение о том, что анемии во время лечения рибавирином с ИФН являются анемиями «смешанной» формы — обусловленными внесосудистым гемолизом и сопутствующим подавлением костного мозга. Хотя данные исследований на животных свидетельствуют о некотором подавляющем эффекте рибавирина на синтез эритроцитов, они не были подтверждены в клинических исследованиях при использовании в соответствующих терапевтических дозах [6, 10]. Тем не менее даже во время монотерапии ИФН при HCV-инфекции наблюдается умеренная анемия, не сопровождающаяся компенсаторным ретикулоцито-

зом [12, 32, 37]. Именно поэтому считается, что угнетение костного мозга при лечении ВГС прежде всего связано с ИФН.

Анемия диагностируется по специфическим лабораторным показателям в зависимости от пола и возраста. Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как уровень гемоглобина менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин. Анемия развивается у больных (до 36%), получавших комбинированную терапию пегилированным ИФН и рибавирином [17, 18].

Уровень гемоглобина менее 10 г/дл и 8,5 г/дл встречается примерно у 20 и 5% пациентов соответственно. Максимальное снижение гемоглобина происходит в течение первых 4 нед лечения и более выражено при назначении рибавирина в дозе не менее 800 мг. Хотя анемия зависит от дозы, расхождение между концентрацией рибавирина в плазме и эритроцитах и развитием анемии указывает на дополнительные факторы [42].

Женский пол, возраст более 60 лет, применение рибавирина в большей дозе из расчета на массу тела (12 мг/кг или более), снижение гемоглобина на 2-й неделе, азиатская раса и уменьшение клиренса креатинина являются предикторами развития анемии во время противовирусной терапии [33, 39]. У больных с хроническими заболеваниями печени анемия хронического заболевания была выявлена в 30–70% случаев; дефицит железа также должен быть выявлен и восполнен до начала лечения [45]. Выявление пациентов с существующими анемиями и лиц с высоким риском их развития во время лечения способствует индивидуализации анти-НСV-терапии с более низкой дозировкой рибавирина или более ранней поддержкой факторами роста. Например, схемы лечения гепатита С с использованием рибавирина противопоказаны пациентам с почечной недостаточностью, но есть данные небольших исследований, в которых при использовании пегилированного ИФН и низких доз рибавирина (200 мг) у диализных пациентов был достигнут уровень СВО, равный 28,6% [7].

Анемия может оказывать негативное воздействие как на мозговые функции, так и на качество жизни, и при многих хронических заболеваниях связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Уровень гемоглобина менее 8,0 г/дл у пациентов, находящихся на диализе, позволяет прогнозировать двукратное увеличение смертности по сравнению с лицами, у которых уровень гемоглобина составляет 10,0–11,0 г/дл [27]. У больных с застойной сердечной недостаточностью анемия является независимым предиктором последующей смерти, с каждым 1% снижением гематокрита смертность увеличивается на 1,6% [31]. Лечение анемии у пациентов этих групп может снизить смертность. Низкий уровень гемоглобина также отрицательно отражает-

ся на показателях заболеваемости и качества жизни таких больных [5, 9].

Анемия во время комбинированной терапии является независимым фактором снижения качества жизни, связанного со здоровьем [11]. Средний уровень HRQL анемичных пациентов, получавших комбинированную терапию, значительно ниже, чем у пациентов с другими хроническими состояниями и населения в целом; лечение анемии эпоэтином- α может значительно улучшить эти показатели [36].

Анемия является наиболее частой (до 36% пациентов) причиной прекращения комбинированного лечения [18].

Текущие рекомендации для лечения анемии у пациентов с ХГС заключаются в снижении дозы рибавирина до 600 мг/сут, когда гемоглобин ниже 10 г/дл, и отмене приема препарата, если уровень гемоглобина менее 8,5 г/дл [21].

Эти рекомендации основаны на доказательствах, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако необходимо учитывать, что существуют значительные различия в индивидуальной переносимости анемии. Такие факторы, как быстрота падения уровня гемоглобина, наличие сопутствующих заболеваний и возраст пациента важны при определении необходимости снижения дозы рибавирина. Положительная корреляция между высокими, рано назначенными дозами рибавирина и достижением СВО не способствует снижению дозы, в частности у пациентов с бессимптомной анемией. У пациентов, получавших комбинированную терапию (более 80% рибавирина и ИФН за 24–48 нед), уровень СВО был значительно выше, чем у получавших менее 80% рибавирина [32]. При этом не ясно, эти 80% представлены снижением дозы в течение курса лечения или временным прекращением терапии. СВО был наиболее подвержен влиянию изменения режима в течение первых 12 нед [44].

Снижение дозы этих препаратов после 20-й недели, когда НCV RNA не обнаруживается, не влияет на СВО. В другом исследовании изучали влияние снижения дозы пегилированного ИФН- α_{2a} и рибавирина у пациентов, инфицированных ВГС с генотипом 1 [40]. Снижение дозы рибавирина не влияло на EVR и СВО, тогда как кумулятивное воздействие рибавирина составило более 60%. Тем не менее у пациентов, получивших менее 60% кумулятивной дозы рибавирина, наблюдались более длительные периоды снижения дозы рибавирина, временные перерывы и преждевременное прекращение приема, что значительно снизило СВО. Также было показано, что у пациентов с генотипом 1 кумулятивная доза рибавирина к 12-й неделе статистически значимо коррелирует с ранним вирусологическим ответом и СВО [3].

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ. В исследование были включены пациенты с диагнозом ХГС, проходившие лечение с 2001 по 2011 г.

Из полученной выборки были исключены пациенты с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с коинфекцией с другими вирусами гепатита, другими болезнями печени, аутоиммунными и системными заболеваниями, патологией системы крови.

Все пациенты получали комбинированную терапию пегилированными ИФН и рибавирином в дозировках из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела в неделю. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут.

Длительность лечения составляла 12 мес у пациентов с генотипом вируса 1 и 6 мес — у пациентов с генотипом 2 и 3. При возникновении тяжелых побочных эффектов препараты отменялись. Общий анализ крови больным проводили еженедельно.

Основным методом данного исследования был метод выкопировки данных из историй болезней. Для оценки динамики показателей крови были выбраны анализы до начала лечения, на 8-й неделе терапии и через 1 мес после отмены препаратов.

Кроме того, для проверки гипотезы были выбраны следующие параметры: пол, возраст, длительность течения заболевания с момента диагностики до начала лечения, наличие или отсутствие предыдущей противовирусной терапии в анамнезе, активность процесса, генотип вируса, виремия, вирусологический ответ.

Анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 8.0.

Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка, оценку зависимости качественных признаков — с помощью таблиц сопряженности, использовали критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий Спирмена (для таблиц 2×3). Сравнение двух групп при нормальном распределении проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента, статистически значимым отличием считали $p < 0,05$. Корреляции между рядами данных с ненормальным распределением оценивали с помощью критерия Спирмена. Для оценки динамики показателей крови (концентрации гемоглобина, количества эритроцитов) использовали Repeated measures ANOVA (критерий Фишера LSD).

Результаты и обсуждение

В выборку вошли 48 пациентов с диагнозом ХГС, подтвержденным иммунологически. Все пациенты были разделены на группы по полу, возра-

Характеристика обследованных больных

Параметр	Число больных	
	абс.	%
Мужчины	22	45,8
Женщины	26	54,2
Возраст, годы	37,3	14,2
Активность гепатита:		
низкая	30	62,5
умеренная	10	20,8
высокая	8	16,7
Виремия:		
менее 10 ⁶	12	25
10 ⁶ —10 ⁷	20	41,7
более 10 ⁷	16	33,3
Генотип:		
1	22	45,8
3	26	54,2
Ответ на лечение:		
стойкий	40	83,4
нет ответа	4	8,3
лечение прекращено	4	8,3

сту, активности гепатита, длительности течения заболевания с момента выявления вируса в крови до начала лечения, концентрации HCV RNA, генотипу вируса, ответу на лечение, наличию предыдущего лечения в анамнезе. Характеристика выборки представлена в **таблице**.

Частота осложнений

Данные литературы свидетельствуют о том, что распространенность анемии в качестве осложнения комбинированной терапии ХГС составляет около 40%. По нашим данным, анемия зафиксирована у 75% пациентов, эритропения — у 46%. При этом анемией считалось снижение гемоглобина ниже 11,0 г/дл у женщин и 12,0 г/дл у мужчин, а эритропенией — число эритроцитов менее 4,3 млн/мкл. Частота развития гематологических осложнений на фоне применения комбинированной терапии представлена на **рис. 1**.

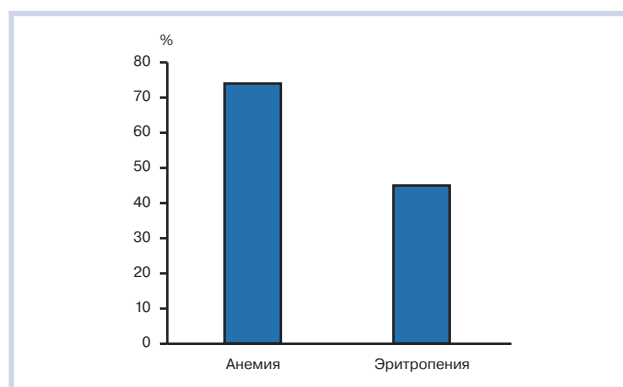


Рис. 1. Частота развития анемии и эритропении на фоне лечения ХГС.

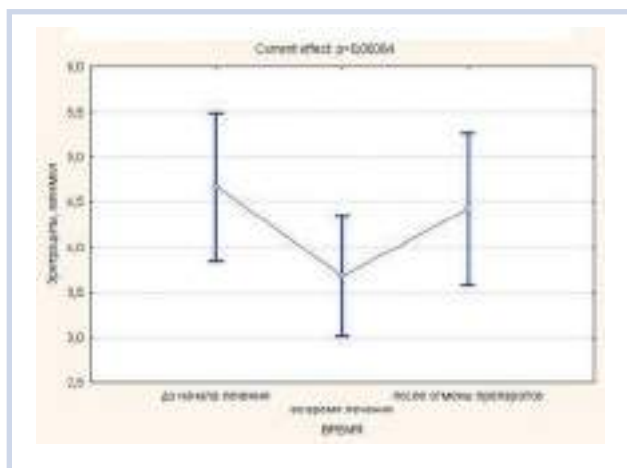


Рис. 2. Динамика изменения количества эритроцитов в ответ на комбинированную терапию.

Динамика показателей крови

В нашем исследовании для дальнейшего анализа было необходимо выявить динамику анемии на фоне применения комбинированной терапии как индикатора связи между назначением препаратов и развитием анемии, т.е. удостовериться в том, что анемия является осложнением проводимого лечения, а не следствием заболевания. Для этого были выбраны 3 временных этапа ведения пациентов: непосредственно перед началом лечения (с целью выявления отсутствия предшествующих анемий и других патологий системы крови), через 8 нед после начала применения препаратов (для выявления характера и степени анемии, т.е. на момент ее максимальной выраженности, по данным литературы) и через 1 мес после окончания лечения (для оценки полноценности восстановления пациентов).

В связи с тем, что были выбраны 3 временные точки, для анализа мы использовали множественное сравнение (анализ ANOVA), критерий Фишера. Показатели концентрации гемоглобина и числа эритроцитов являются нормальным распределением.

Концентрация эритроцитов через 8 нед лечения статистически значимо отличалась от аналогичных результатов до начала комбинированной терапии ($p=0,00001$), т.е. концентрация эритроцитов после начала лечения снижалась. Было отмечено статистически значимое ($p=0,00043$) различие между состоянием во время и после терапии, что свидетельствует о существенном восстановлении после лечения. Однако, по нашим данным, результаты после окончания терапии значительно не отличались от исходного уровня ($p=0,1829$). Динамика изменения количества эритроцитов на фоне лечения ХГС представлена на рис. 2.

Изменения концентрации гемоглобина (рис. 3) были аналогичны таковым, наблюдавшимся при измерении числа эритроцитов. Уровень гемоглобина через 8 нед статистически значимо ($p=0,00015$) сни-

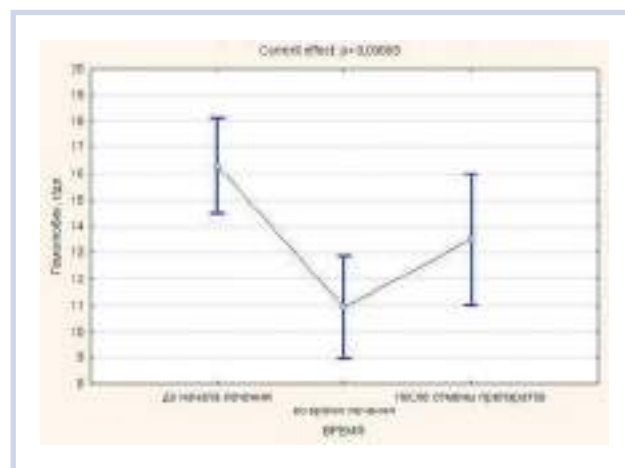


Рис. 3. Динамика изменения концентрации гемоглобина в ответ на комбинированную терапию.

жался по сравнению с исходными значениями, а после окончания лечения восстанавливался до исходной величины, т.е. статистически значимо отличался от показателей во время лечения ($p=0,0408$). Уровень эритроцитов до начала лечения был выше, чем после, и это отличие было также статистически значимым ($p=0,02815$), следовательно, восстановление этого показателя через 1 мес происходило не в полной мере. Следует также отметить более высокие темпы восстановления числа эритроцитов по сравнению с концентрацией гемоглобина, динамика изменения которой на фоне лечения ХГС представлена на рис. 3.

Корреляции

Для выявления зависимости между качественными параметрами использовали таблицы сопряженности. В качестве основных критериев оценки применяли критерии Фишера (для таблиц 2×2) и Спирмена (для таблиц 2×3). Было установлено, что женский пол коррелирует с высокой вероятностью развития анемии (снижением уровня гемоглобина крови и числа эритроцитов; $p < 0,05$).

Кроме того, мы выявили статистически значимую корреляцию между уровнем вирусемии и снижением гемоглобина крови ($p=0,017$). Концентрация HCV RNA была предварительно разделена на 3 уровня: менее 10^6 , 10^6-10^7 и более 10^7 . Установлено, что увеличение вирусной нагрузки повышает риск развития анемии.

Между анемией, эритропенией и другими параметрами (возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, генотипом вируса, активностью гепатита, наличием или отсутствием лечения в анамнезе, ответом на проводимую терапию) корреляции не найдено.

Таким образом, в данном исследовании изучено самое распространенное осложнение комбинированной терапии ХГС препаратами пегилированного

ИФН и рибавирин — анемия. Найдены некоторые отличия от данных литературы, в частности — по частоте встречаемости данного осложнения и частоте отмены препарата в связи с ним. Полученные нами данные о корреляции между вероятностью развития анемии и индивидуальными особенностями организма, течения заболевания и вируса могут быть расценены как факторы риска развития данного осложнения. Тем не менее требуются дальнейшие исследования для оценки достоверности описанных факторов риска, а также более тщательное исследование других факторов для оптимизации лечения пациентов с ХГС.

Выводы

Частота встречаемости анемии как осложнения комбинированной терапии в исследуемой группе была существенно выше описанной в литературе.

Снижение уровня концентрации гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов в крови в процессе лечения являются следствием проводимой терапии, так как связаны с началом применения препаратов и после их отмены восстанавливаются.

Восстановление числа эритроцитов происходит быстрее, чем концентрации гемоглобина.

Развитие анемии и эритропении зависит от пола (женский пол соотносится с большей вероятностью их развития).

Анемия имеет прямую зависимость от виремии, что, скорее всего, может быть связано с истощением компенсаторных функций организма на фоне высокой вирусной нагрузки.

Развитие анемии не зависит от генотипа вируса, длительности течения заболевания, активности гепатита, ответа на лечение, а также предшествующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55 (2): 245—264.
2. *Afdhal N.H. et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1302—1311.
3. *Bain V.G. et al.* Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 43—50.
4. *Balan V. et al.* Erythropoietic response to anemia in chronic hepatitis C patients receiving combination pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (2): 299—307.
5. *Besarab A. et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339 (9): 584—590.
6. *Canonico P.G. et al.* Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74 (2): 155—162.
7. *Carriero D. et al.* Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008; 31 (4): 295—302.
8. *Chevaliez S., Pawlotsky J.M.* Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (6): 1031—1048.
9. *Collins A.J. et al.* Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20 (4): 345—349.
10. *Cosgriff T.M. et al.* Morphological alterations in blood and bone marrow of ribavirin-treated monkeys. *Acta Haematol* 1984; 72 (3): 195—200.
11. *Dan A.A. et al.* Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44 (3): 491—498.
12. *Davis G.L. et al.* Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (3): 645—652.
13. *De Franceschi L. et al.* Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31 (4): 997—1004.
14. *Desmet V.J. et al.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19 (6): 1513—1520.
15. *Dieterich D.T. et al.* Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2491—2499.
16. *Esteban J.I. et al.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48 (1): 148—162.
17. *Fried M.W. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975—982.
18. *Gaeta G.B. et al.* Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in «real world» patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (9): 1633—1639.
19. *Ghany M.G. et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335—1374.
20. *Grattagliano I. et al.* Low membrane protein sulfhydryls but not G6PD deficiency predict ribavirin-induced hemolysis in hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39 (5): 1248—1255.
21. *Hadziyannis S.J. et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5): 346—355.
22. *Homma M. et al.* Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (4): 337—339.
23. *Inoue Y. et al.* Erythrocyte ribavirin concentration for assessing hemoglobin reduction in interferon and ribavirin combination therapy. *Hepatol Res* 2006; 34 (1): 23—27.
24. *Ishak K. et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22 (6): 696—699.
25. *Lebray P. et al.* The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther* 2005; 10 (6): 769—776.
26. *Leyland-Jones B. et al.* Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5960—5972.
27. *Ma J.Z. et al.* Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 610—619.
28. *Mac Nicholas R., Norris S.* Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV — the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (9): 929—937.
29. *Manns M.P. et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958—965.
30. *McCaughan G.W. et al.* Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (5): 615—633.
31. *McClellan W.M. et al.* Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to

- community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (7): 1928—1936.
32. *McHutchison J.G. et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1061—1069.
 33. *Nomura H. et al.* Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (11): 1312—1317.
 34. *Page T., Connor J.D.* The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem* 1990; 22 (4): 379—383.
 35. *Peck-Radosavljevic M. et al.* Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 141—151.
 36. *Pockros P.J. et al.* Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1450—1458.
 37. *Poynard T. et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352 (9138): 1426—1432.
 38. *Poynard T. et al.* Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther* 2010; 15 (4): 617—631.
 39. *Reau N. et al.* Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (8): 1981—1988.
 40. *Reddy K.R. et al.* Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (1): 124—129.
 41. *Reimus C.R. et al.* Safe handling of drinking water, ice, and dispensers. *J Environ Health* 2004; 67 (2): 27—28.
 42. *Russmann S. et al.* Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Curr Med Chem* 2006; 13 (27): 3351—3357.
 43. *Shepard C.W. et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (9): 558—567.
 44. *Shiffman M.L. et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126 (4): 1015—1023.
 45. *Siciliano M. et al.* Reduced serum levels of immunoreactive erythropoietin in patients with cirrhosis and chronic anemia. *Hepatology* 1995; 22 (4 Pt 1): 1132—1135.
 46. *Simmonds P. et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42 (4): 962—973.
 47. *Tanaka H. et al.* Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Exp Med* 2005; 5 (4): 190—195.
 48. *Wang W. et al.* Inactivation of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase by the antiviral agent 5-ethynyl-1-beta-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide 5'-monophosphate. *Biochemistry* 1996; 35 (1): 95—101.
 49. *Богомолов Б.П.* Инфекционные болезни. М: Издательство МГУ 2006: 431—432.
 50. *Иваников И.О., Сюткин В.Е.* Общая гепатология. М: Медпрактика-М 2003; 159.
 51. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буеверов А.О., Федосына Е.А., Мальшев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О.* Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2010; 6 (4): 4—60.

Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение

Д.м.н., проф. В.А. ВИШНЕВСКИЙ, д.м.н. М.Г. ЕФАНОВ*, д.м.н. Р.З. ИКРАМОВ, д.м.н. Н.А. НАЗАРЕНКО, д.м.н., проф. А.В. ЧЖАО

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (дир. — акад. РАМН проф. В.А. Кубышкин), Москва

Surgery of liver hydatid cyst

V.A. VISHNEVSKY, M.G. EFANOV, R.Z. IKRAMOV, N.A. NAZARENKO, A.V. ZHAO

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Russian Ministry of Health

В последние 20 лет отмечаются увеличение заболеваемости эхинококкозом печени, расширение границ эндемических регионов и учащение случаев заражения в неэндемичных районах. Во многом этому способствовали увеличившаяся миграция населения и ухудшение санитарно-эпидемиологической ситуации. Продолжается дискуссия относительно роли и места радикальных и малоинвазивных методов хирургического лечения эхинококкоза печени. Высоким остается удельный вес осложненных форм эхинококкоза и рецидивов заболевания после ранее проведенного хирургического лечения. В связи с этим особую важность приобретают своевременная диагностика заболевания и концентрация больных с эхинококкозом печени в хирургических стационарах, специализированных по хирургической гепатологии. В статье обсуждаются патогенез заболевания и причины его рецидива после хирургического лечения, а также представлен опыт радикального лечения эхинококкоза печени, в том числе резидуального и осложненного, накопленный в Институте хирургии им. А.В. Вишневского.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, эхинококкэктомия, перицистэктомия, чрескожное дренирование эхинококковых кист, резидуальный эхинококкоз.

The prevalence of hepatic echinococcosis has been growing during the recent years in conjunction with the extension of the region endemic for this pathology and the increase in the number of new cases of this disease in non-endemic areas. The main causes behind this situation are the enhancement of the population migration processes and the deterioration of the epidemiological conditions. The discussion about the role and significance of radical and minimally invasive methods for the surgical treatment of hepatic echinococcosis is currently underway. The occurrence of complicated forms of this pathology and its relapses following the previous surgical intervention remains rather high. In this context, of primary importance is early diagnostics of the disease and the referral of the patients presenting with hepatic echinococcosis to specialized hepatopathological surgical clinics. The present paper is focused on the discussion of pathogenesis of liver hydatid cyst and the causes of its relapses after the surgical treatment. In addition, the experience gained at A.V. Vishnevsky Institute of Surgery with radical treatment of hepatic echinococcosis (including its residual and complicated forms) is reported.

Key words: hepatic echinococcosis, echinococcectomy, pericystectomy, transdermal drainage of echinococcal cysts, residual echinococcosis.

Эхинококкоз — заболевание, развивающееся в результате проникновения в организм человека и развития в нем личиночной стадии ленточного червя эхинококка.

Анализ данных литературы и текущая клиническая практика свидетельствуют о росте заболеваемости эхинококкозом печени, расширении границ эндемических регионов и учащении случаев заражения в неэндемичных районах [1—7]. В течение последних 20 лет отмечается увеличение числа осложненных форм эхинококкоза печени, частота которых достигает 84,6%. Рецидивы наблюдаются в 54% случаев [3, 8]. Подобная ситуация сложилась из-за ухудшения санитарно-эпидемиологического контроля и диспансеризации в эндемичных районах, возросшей миграции населения, что привело к обострению проблемы диагностики и хирургического лечения эхинококкоза на территории стран СНГ.

Не способствуют улучшению результатов лечения больных эхинококкозом печени сохраняющиеся разногласия во взглядах на лечебную тактику (нередко полярные точки зрения), в отношении как первичного, так и резидуального эхинококкоза печени. Достаточно высокая частота рецидивов заболевания после нерадикальных операций на печени заставляет с осторожностью относиться к популяризации малоинвазивных методик, включающих лапароскопические цистперцистэктомии и пункционно-дренажные методы лечения [9, 10]. Малоинвазивные методы лечения эхинококкоза печени демонстрируют положительные ближайшие и отдаленные результаты, как правило, в специализированных отделениях, располагающих достаточным опытом выполнения открытых радикальных опера-

*e-mail: efanov@ixv.ru

ций. В связи с этим нам хотелось бы еще раз подчеркнуть важность учета патогенетических механизмов естественного течения заболевания при выборе метода операции. В этом нас убеждает накопленный в Институте хирургии им. А.В. Вишневского 35-летний опыт лечения первичного и резидуального эхинококкоза печени, анализ которого представлен в данной публикации.

Цель работы — проанализировать опыт радикальных операций при первичном и резидуальном эхинококкозе печени.

Этиология и патогенез

Возбудителем заболевания является гельминт *Echinococcus granulosus*. Жизненный цикл паразита происходит со сменой двух хозяев. Половозрелые формы червей в ленточной стадии паразитируют в кишечнике окончательных хозяев (собаки, волки, шакалы). Промежуточными хозяевами являются овцы, козы, свиньи, крупный рогатый скот. В их организме развивается промежуточная стадия паразита — кистозная. Собаки заражаются, съедая пораженные эхинококковыми кистами органы животных. В их организме элементы герменативного слоя эхинококковой кисты развиваются в половозрелых червей, которые выделяются в окружающую среду. Человек, также являющийся промежуточным хозяином для эхинококка, чаще заражается от собак, при этом яйца гельминта, попадая в кишечник, теряют свою оболочку, высвобождая сколексы, мигрирующие с током портальной крови в печень (50—60%) и далее в другие органы (30—40% — в легкие), где формируется эхинококковая киста. Она состоит из трех хорошо дифференцируемых оболочек и заполнена прозрачной опалесцирующей жидкостью. Внешняя оболочка — фиброзная капсула или перициста (результат воспалительной реакции ткани печени хозяина), второй слой — эктоциста, хитиновая оболочка (протеиновая мембрана, образуемая паразитом), внутренний, ростковый слой — эндоциста, которая отпочковывает вторичные дочерние пузыри и жизнеспособные сколексы, свободно плавающие в эхинококковой жидкости в виде эхинококкового песка. В 1 мм³ эхинококкового песка содержится более 400 000 сколексов. При прорывах пузыря в брюшную или плевральную полость сколексы из эхинококкового песка и дочерние пузыри имплантируются с развитием в дальнейшем множественных эхинококковых кист, аналогичных материнской кисте. Нередким является кальцификация стенок кисты, свидетельствующая о нежизнеспособности паразита. Типичные осложнения эхинококкоза — разрыв кист с развитием тяжелой анафилактической реакции, нагноение кист и прорыв в желчные пути с развитием гнойной интоксикации и холангита. Прорыв нагноившейся эхинококковой кисты печени в плевральную полость приводит к эм-

пиеме плевры и образованию плевробронхиальных и билиотрахеальных свищей. В редких случаях кисты могут прорываться и в перикард.

Материалы и методы

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского с 1976 по 2010 г. прошли лечение 383 больных эхинококкозом печени. Первичный эхинококкоз имели 278 (75,3%) пациентов, резидуальный и рецидивный — 105 (24,7%). В последней группе пациенты перенесли 1—8 вмешательств. Солитарные кисты выявлены у 247 (64,4%) человек, множественные — у 136 (35,6%).

Сочетанный эхинококкоз печени и других органов выявлен у 63 (16,4%) больных. При внепеченочной локализации эхинококковые кисты обнаружены в селезенке, брюшной полости, диафрагме, почках, яичнике, легких, перикарде и средостении.

По мнению многих исследователей, одним из факторов, существенно влияющих на эффективность лечения и, соответственно, выбор метода операции, является осложненное течение заболевания [1, 11—15].

Осложнения, связанные с гибелью паразита, отмечены у 164 (43%) больных (нагноение кисты, частичное или полное обызвествление фиброзной капсулы паразита, прорыв элементов кисты в желчные протоки с развитием механической желтухи и холангита, разрушение фиброзной капсулы с открытием в ее просвет желчных свищей, прорыв в брюшную полость).

Всем пациентам в предоперационном периоде с целью верификации диагноза, уточнения размеров, числа и локализации очаговых образований, а также вариантов нормальной анатомии печени и ее изменений вследствие взаимоотношений с очаговыми образованиями выполнялись компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с дуплексным сканированием ее сосудов. Для дифференциальной диагностики эхинококкоза и непаразитарных кист печени у ряда больных с тонкостенными эхинококковыми кистами, соответствовавшими I и I-a типам по классификации М. Milicevic (1994), использовали анализы крови на антитела к эхинококку и газожидкостную хроматографию с масс-спектрометрией. Для уточнения топографии очагового образования, разметки секторальных и сегментарных границ печени, а также выявления дополнительных очаговых образований применяли интраоперационное УЗИ.

Из 383 больных, получивших лечение, оперированы 359 (93,7%) человек. Предпочтение отдавали радикальным оперативным вмешательствам: перицистэктомии и резекции печени, которые позволяли удалять все оболочки паразита, в том числе фи-

Таблица 1. Послеоперационные осложнения со стороны брюшной полости и летальность

Вид осложнения	Число больных с осложнениями					
	без удаления фиброзной капсулы		радикальные вмешательства		условно-радикальные вмешательства	
	абс.	%	абс.	%	абс.	5
Жидкостные скопления в зоне резекции	—	—	15	11,6	9	5,1
Осложнения со стороны остаточной полости*	19	24,4	7	5,4	18	10,2
Желчный перитонит	1	1,3	1	0,7	—	—
Летальность	2	2,6	2	1,5	—	—

Примечание. * — нагноение, желчеистечение, желчно-гноенные свищи.

бронную капсулу как один из возможных источников рецидива заболевания.

Радикальному хирургическому лечению подверглись 129 (33,7%) больных. В отдельную группу были выделены 176 (46,0%) пациентов с так называемыми условно-радикальными операциями, у которых в связи с высоким риском развития осложнений не была удалена вся фиброзная оболочка, — субтотальными перицистэктомиями и комбинированными вмешательствами. Последний вид операций предполагает сочетание радикальных и условно-радикальных вмешательств со способами эхинококкэктомии без удаления фиброзной оболочки при множественном поражении печени с труднодоступной локализацией части кист, радикальное удаление капсулы которых резко повышает риск осложнений. Таким образом, операции с максимальным возможным удалением фиброзной капсулы выполнены 305 (79,7%) больным. Техника выполнения радикальных и условно-радикальных операций подробно была изложена ранее [13, 14]. Операции без удаления фиброзной капсулы использовали в основном на ранних этапах освоения хирургического лечения эхинококкоза. Такие вмешательства выполнены у 78 (20,3%) пациентов.

В Институте хирургии также изучены возможности чрескожного дренирования эхинококковых кист под контролем УЗИ. Разработаны показания к применению этого малоинвазивного метода, которые ограничивали его использование в основном двумя ситуациями: невозможностью радикального оперативного лечения ввиду неблагоприятного соматического фона и неосложненным течением эхинококковых кист I и I-a типов по M. Milicevic (1994). Данная методика применена у 24 (6,2%) пациентов.

Пациенты с сочетанным эхинококкозом печени и легких оперировались, как правило, в один этап. Вначале выполнялась операция на пораженном легком. После закрытия грудной клетки производилась лапаротомия и вмешательство на печени. Такая тактика лечения была применена у 16 больных. В 2 случаях ввиду тяжести соматического фона больных оперативное лечение было разделено на два этапа.

Результаты

Осложнения со стороны брюшной полости отмечены у 74 (20,6%) из 359 прооперированных больных. Распределение пациентов по характеру осложнений в зависимости от типа операции представлено в табл. 1. Жидкостные скопления были излечены с помощью пункционных вмешательств под контролем УЗИ. Желчные свищи, как правило, закрывались самостоятельно в течение 60 сут после операции. У одного пациента отмечено нагноение остаточной полости после эхинококкэктомии из легкого.

Летальные исходы зарегистрированы в 5 (1,6%) случаях. До 1984 г., когда применялись преимущественно закрытые и полужакрытые эхинококкэктомии, летальность составляла 8,1%. Причиной смерти пациентов были послеоперационные осложнения (1 больной) и тяжелая аллергическая реакция на вводимый в полость кисты 10% раствор формалина (2 больных), от применения которого для антипаразитарной обработки в дальнейшем отказались. Один летальный исход в дальнейшем имел место после правосторонней гемигепатэктомии на фоне гнойного холангита и цирроза печени: причиной смерти стала острая послеоперационная печеночная недостаточность. Летальный исход после чрескожного дренирования кисты был обусловлен декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

Другим не менее важным аспектом проблемы увеличивающейся заболеваемости эхинококкозом является лечение *резидуального эхинококкоза печени*. В литературе нам удалось найти только единичные публикации, посвященные проблеме хирургического лечения резидуального эхинококкоза печени [16—18]. Наш опыт свидетельствует о том, что наиболее оправданными при резидуальном эхинококкозе печени являются радикальные операции, к которым мы относим разные варианты перицистэктомий в сочетании с атипичными резекциями печени [13, 14, 19].

В данной статье нами представлен анализ ближайших и отдаленных результатов лечения 26 больных резидуальным эхинококкозом печени, прооперированных в Институте хирургии с 1995 по 2007 г.

Таблица 2. Сравнительный анализ периоперационного течения первичного и рецидивного эхинококкоза (M±m)

Показатель	Первичный эхинококкоз (n=104)	Резидуальный эхинококкоз (n=26)	p
Суб- и тотальная перикистэктомия, %	61±5	69±13	>0,05
Интраоперационная кровопотеря, мл	803±97	1586±455	<0,05
Средняя длительность операции, мин	213±9	261±26	>0,05
Послеоперационные осложнения, %	24±5	33±11	>0,05
Специфические послеоперационные осложнения, %	10±3	22±10	>0,05
Длительность послеоперационного стационарного лечения, койко-дни	20±1	18±2	>0,05

В группе резидуального эхинококкоза больные, прооперированные за этот период, перенесли 1—4 вмешательства. Операции у абсолютного большинства больных выполнялись в радикальном и условно-радикальном объеме, который предполагал тотальную или субтотальную перикистэктомию в сочетании с атипичной резекцией пораженных сегментов. Изучив особенности клинического течения резидуального эхинококкоза в сравнении с первичным, мы выяснили, что при первичном эхинококкозе достоверно чаще имели место крупные кисты, средний размер которых составил 116 ± 7 мм, в то время как при рецидивном эхинококкозе — 86 ± 7 мм ($p<0,05$). При рецидивном эхинококкозе достоверно чаще встречалось внепеченочное поражение брюшной полости ($p<0,05$). Не получено отличий по частоте осложненного течения заболевания, числу кист, распространенности поражения печени (число сегментов) и топографии кист в печени.

Представляют интерес осложнения заболевания. Несмотря на то что частота осложненного течения заболевания при первичном и осложненном эхинококкозе не отличалась, при резидуальном эхинококкозе достоверно чаще возникало одно из осложнений, связанных с гибелью паразита, — кальциноз фиброзной оболочки ($p<0,05$). Сочетание разных осложнений чаще имело место при первичном эхинококкозе ($p<0,05$). Осложнения, связанные с крупными размерами кист (прорыв эхинококковых кист в желчные протоки и свободную брюшную полость, а также угроза разрыва), встречались только при первичном эхинококкозе, что подтверждается достоверно большими размерами кист при первичном поражении печени.

Особенности периоперационного течения резидуального эхинококкоза в сравнении с первичным представлены в табл. 2.

Резидуальный эхинококкоз приводил к достоверно большей кровопотере (1586 ± 455 мл), чем первичный (803 ± 97 мл). По остальным параметрам интра- и ближайшего послеоперационного периода достоверных отличий не получено. Ни первичный, ни резидуальный характер эхинококкоза не влияли на полноту иссечения фиброзной капсулы, частоту и характер послеоперационных осложнений, сред-

нюю длительность операции и послеоперационного стационарного лечения.

При более детальном изучении факторов, влияющих на объем интраоперационной кровопотери при первичном и резидуальном эхинококкозе печени, выявлено, что в обеих группах кровопотеря достоверно ($p<0,05$) увеличивалась при тотальной перикистэктомии (1079 ± 151 мл и 1938 ± 769 мл) по сравнению с субтотальной (365 ± 62 мл и 500 ± 0 мл).

Среди больных, прооперированных с 1995 по 2007 г. в Институте хирургии, рецидив отмечен у 7. Пятеро из них были оперированы по поводу первичного эхинококкоза, что в пересчете на всех 104 больных с первичным эхинококкозом, поступивших и оперированных в Институте за тот же период, составило $4,5\pm 2,0\%$. Двое пациентов были прооперированы по поводу резидуального эхинококкоза после перенесенных в других стационарах операций. Тем не менее после повторных операций, проведенных в Институте хирургии, отмечен рецидив заболевания, по поводу чего больные оперированы повторно с успешным результатом. Причина рецидива у одного пациента заключалась в локализации кисты в 1-м сегменте с компрессией нижней полой вены. У другого больного резидуальные кисты в брюшной полости и печени имели место после первоначального разрыва кисты в свободную брюшную полость при наличии также обширного обсеменения забрюшинной клетчатки и дорсальных сегментов печени. Частота рецидивов после операций по поводу резидуального эхинококкоза составила $7,6\%$ (26 больных с резидуальным эхинококкозом, оперированных за анализируемый период). Достоверных отличий в частоте резидуального эхинококкоза после первичных и повторных операций не получено (табл. 3).

Следовательно, хирургическое лечение резидуального эхинококкоза печени отличается от лече-

Таблица 3. Сравнение частоты рецидива после хирургического лечения первичного и резидуального эхинококкоза печени

Характер эхинококкоза	n	Число больных		p
		абс.	%	
Первичный	104	4	$4,5\pm 2$	>0,05
Резидуальный	26	2	$7,6\pm 5$	

ния первичного большей травматичностью, о чем свидетельствует достоверно большая кровопотеря при повторных операциях по поводу эхинококкоза. Увеличение интраоперационной кровопотери при резидуальном эхинококкозе определяется как повторным характером вмешательств, так и необходимостью более травматичной перцистэктомии в условиях более выраженного воспалительного процесса. Преобладание воспалительных и дистрофических изменений фиброзной оболочки при резидуальном эхинококкозе требует расширения объема перцистэктомии и одновременно затрудняет ее. Другое отличие исходных условий, являющееся причиной повышения травматичности операции при резидуальном эхинококкозе, — достоверное преобладание кист внепеченочной абдоминальной локализации. Несмотря на достоверно больший объем интраоперационной кровопотери, операции при резидуальном эхинококкозе не приводили к большей частоте осложнений, в том числе специфических, а также увеличению длительности операции и сроков послеоперационного стационарного лечения. Тотальная перцистэктомия достоверно увеличивала интраоперационную кровопотерю как при первичном, так и при резидуальном эхинококкозе печени. Более сложные условия для технического исполнения операции при резидуальном эхинококкозе не увеличивали числа рецидивов по сравнению с первичным эхинококкозом.

Обсуждение

В различных регионах СНГ, в том числе традиционно эндемичных по эхинококкозу, а также в странах Европы (Средиземноморье) отмечается постепенный рост заболеваемости эхинококкозом печени.

В Узбекистане, одном из пяти эндемичных очагов заболевания, число ежегодно выполняемых по поводу эхинококкоза операций увеличилось с 1,5 тыс. в 1990-х годах до 4,5 тыс. в 2001 г. [3] Частота осложненных форм эхинококкоза печени достигает 84,6%, а рецидивы, по данным разных авторов, наблюдаются у 22—54% прооперированных больных [3, 8, 20—22].

Тем не менее не только ухудшение эпидемиологической обстановки обуславливает актуальность поиска эффективных методов лечения эхинококкоза печени. При анализе данных литературы не выявлено тенденции к существенному снижению частоты рецидивного эхинококкоза. Б.И. Альперович приводит следующие данные о рецидивном эхинококкозе: 7—45% случаев — Н.Г. Назаревский (1956); 50% — А.А. Шалимов (1975); 10—25% — М.Ю. Гилевич (1990); 8—36% — В.А. Рудаков, Л.В. Полуэктов (1997); 22,3% — С.А. Дадвани и соавт. (2000); 14,7% — Ф.Г. Назыров (2004) [1, 4, 5, 23, 24]. Зарубежные авторы из стран, эндемичных по эхинококкозу, также

приводят достаточно тревожные показатели частоты рецидивов заболевания после хирургического лечения, достигающего 16,2% (Турция), 19,4% (Греция), 16,7% (Объединенные Арабские Эмираты) [6, 7, 25]. В опубликованных в последние годы крупных сериях наблюдений, включающих более 500 и 600 операций, приводится более низкая частота рецидивов (8,5—8,7%), что, тем не менее, оставляет возможность для дальнейшего уменьшения этого показателя [15, 26].

Многие авторы справедливо считают, что основным способом снижения частоты рецидивов до 0—4,6% являются радикальные операции, предполагающие выполнение перцистэктомии, поскольку консервативные методы хирургического лечения (наружное дренирование, марсупиализация, оментопластика) приводят к рецидивам, частота которых достигает 25,0—30,4% [15, 20, 21]. Кроме того, как показывает наш опыт, выполнение операций в радикальном объеме существенно уменьшает частоту осложнений, связанных с остаточной полостью, по сравнению с эхинококкэктомиями без удаления фиброзной оболочки.

Мы полагаем, что большинство пациентов, подвергающихся повторным операциям по поводу эхинококкоза печени, следует относить к группе резидуального эхинококкоза печени. Мы выделяем ряд причин резидуального эхинококкоза печени.

1. Ошибки пред- и интраоперационного обследования, ведущие к поздней диагностике пропущенных кист. В связи с этим мы придаем особое значение интраоперационному УЗИ, которое, по нашему мнению, должно быть обязательным компонентом ревизии при операциях по поводу абдоминального эхинококкоза.

2. Дефекты техники операции, приводящие к имплантационной диссеминации зародышевых элементов паразита по брюшной полости. Нарушение технологии операции или недостаточное оснащение могут приводить к попаданию обсемененной жидкости кист в свободную брюшную полость в результате как недостаточной изоляции зоны операции, так и неадекватной аспирации содержимого кист, для которой считаем необходимым использование мощных вакуум-аспираторов. Важным является создание адекватного доступа к зоне операции, особенно при локализации эхинококковых кист в задних сегментах печени. Подобного мнения придерживаются и другие авторы [16, 18].

3. Выполнение операции в нерадикальном варианте при осложненном эхинококкозе печени. В настоящее время считается доказанным проникновение в толщу фиброзной капсулы протосколексов, микробной инфильтрации фиброзной капсулы при нагноении кисты. Такая вероятность повышена при осложненном течении эхинококкоза, когда имеют место изменения фиброзной капсулы, связанные с гибелью паразита: обызвествление и ригидность

капсулы, наличие сообщения полости фиброзной капсулы с желчными протоками, нарушение целостности фиброзной капсулы, ее микробная инвазия при нагноении эхинококковой кисты. Эти изменения способствуют миграции зародышевых элементов в окружающую кисту ткань печени, поэтому удаление фиброзной капсулы, несомненно, повышает радикальность операции и снижает опасность развития осложнений. Анализ нашего материала показал, что основной причиной резидуального эхинококкоза больных, поступивших в Институт хирургии для повторного лечения, была первичная операция, выполненная в нерадикальном варианте.

4. Отсутствие антипаразитарной химиотерапии в послеоперационном периоде. Хотя, по мнению многих авторов, только хирургическое вмешательство является единственным радикальным способом излечения от заболевания, химиотерапия целесообразна в ситуациях так называемых условно-радикальных операций, когда по причинам, повышающим риск развития серьезных осложнений, выполняется субтотальная перицистэктомия [18].

5. Резидуальными мы также считаем паразитарные кисты, умышленно интраоперационно оставленные в печени по причинам, не позволяющим расширить объем операции, с расчетом на их последующее этапное пункционное или оперативное лечение.

В общих чертах подобного мнения придерживаются и другие авторы [18, 23, 27]. М.Ю. Гилевич (1990) утверждает, что в 6,9% случаев причиной рецидива эхинококкоза являются резидуальные кисты, пропущенные во время первой операции. Повторные вмешательства ведут к выздоровлению пациентов [23]. А.А. Червинский и соавт. (1990) полагают, что резидуальным является эхинококкоз, если в брюшной полости оставлены герминативные элементы. Повторное возникновение заболевания в случае рецидива также не является рецидивом [27].

Рецидивным мы считаем эхинококкоз печени и других органов, возникший в результате повторного инфицирования организма. В данной работе представлен анализ результатов лечения резидуального эхинококкоза печени, поскольку все пациенты, прошедшие повторное хирургическое лечение в Институте хирургии, имели локальный рецидив заболевания, когда кисты возникли в зоне первичной операции, или паразитарные кисты были обнаружены через непродолжительный период после перенесенной первичной операции в других сегментах печени. Эти факторы указывают на резидуальный характер болезни. Случаев рецидивного эхинококкоза печени, когда болезнь была диагностирована в отдаленные после первичной операции сроки с другой локализацией новых паразитарных кист, мы не встретили. Тем не менее мы считаем, что рецидив эхинококкоза вне зависимости от локализации должен являться показанием к хирургическому лечению с приоритет-

ным применением радикальных методов в случае осложненного течения заболевания.

В настоящее время не вызывает сомнения прямая зависимость частоты местного рецидива от полноты удаления оболочек паразита. Повторные операции, согласно мнению многих авторов, должны выполняться в радикальном объеме [16, 18]. Однако радикальные операции по поводу резидуального эхинококкоза печени, как правило, выполняются в сложных условиях спаечного и инфильтративно-воспалительного процессов, измененной анатомии, нередко на фоне утяжеляющих состояние больного гнойно-септических осложнений. Это закономерно приводит к росту интраоперационной кровопотери. Тем не менее у прооперированных нами больных не отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений и рецидивов в отдаленном периоде. Согласно данным литературы, выполнение радикальной операции в объеме тотальной перицистэктомии при резидуальном эхинококкозе позволяет добиться сравнительно низкой частоты рецидива болезни — 4,65%, что не противоречит нашим данными (5%) [16].

В.А. Журавлев методом выбора при лечении эхинококкоза печени считает резекцию печени, мотивируя свою позицию, в том числе, и большей травматичностью перицистэктомии [22, 28]. Безусловно, резекция печени наиболее соответствует принципам апаразитарности. Тем не менее вызывает сомнение возможность считать резекцию предпочтительным методом хирургического лечения, учитывая, что поражение печени при эхинококкозе часто множественное и нередко при этом в патологический процесс вовлечены центральные сегменты. В таких случаях резекция органа может привести к потере большей части функционирующей паренхимы печени. А. Cirenei и I. Bertoldi (2001), основываясь на результатах анализа 37-летнего опыта хирургического лечения эхинококкоза печени, продемонстрировали значимое уменьшение рецидивов заболевания с 11,2 до 0,9% при переходе от консервативных хирургических вмешательств (марсупиализация, частичная перицистэктомия) к радикальным (тотальная перицистэктомия и резекция печени). Тем не менее авторы отмечают, что резекция печени являлась вынужденной мерой [29].

Анализ нашего опыта лечения первичного и резидуального эхинококкоза печени не выявил достоверных отличий в течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов. Одной из причин, объясняющих подобный результат, может быть отсутствие значимой разницы между больными первичным и резидуальным эхинококкозом, прошедшими лечение в Институте хирургии, по локализации, числу и характеру течения заболевания. Этот факт, выявленный нами при анализе нашего материала, в свою очередь может быть следствием

направления в Институт хирургии больных с первично-множественным поражением и осложненным течением заболевания. Другим фактором, объясняющим сходные результаты лечения больных первичным и резидуальным эхинококкозом, с нашей точки зрения, является применение в обеих группах преимущественно радикальных методов хирургического лечения. Следовательно, радикальные методы хирургического лечения (тотальная или субтотальная перицистэктомия), при необходимости дополненные сегментарными или субсегментарными резекциями печени, являясь адекватными как при первичном, так и при резидуальном эхинококкозе печени и позволяют добиться одинаково приемлемых результатов в обеих группах больных.

Пункционное лечение в настоящее время считается допустимым при первичном неосложненном эхинококкозе печени. Тем не менее метаанализ современных публикаций в Cochrane Database System Review за 2011 г., как и в предыдущих аналогичных обзорах, не выявил достаточного количества доказательных исследований, подтверждающих эффективность пункционно-аспирационных методик (PAIR) при лечении неосложненного эхинококкоза печени [30—32]. Наш более ранний опыт показывает, что пункционное лечение может быть эффективным при первичном и резидуальном эхинококкозе печени у ряда больных с высоким риском открытого вмешательства на печени [11, 12, 33, 34]. В литературе также обсуждается возможность использования пункционных методов в отдельных случаях при тяжелом соматическом состоянии пациента, исклю-

чающем полостную операцию [18]. Необходима оценка эффективности пункционно-аспирационных методов как безопасной альтернативы открытым операциям при лечении наиболее сложных для традиционной хирургии кист центральной локализации.

Заключение

Радикальное хирургическое лечение первичного и резидуального эхинококкоза печени позволяет в большинстве случаев добиться хороших результатов. Низкая частота рецидивов и относительно безопасный послеоперационный период позволяют считать, что в условиях растущей заболеваемости эхинококкозом печени, в том числе осложненными формами, необходимым и достаточным является применение радикальных операций в объеме тотальных и субтотальных перицистэктомий, дополненных при необходимости сегментарными и субсегментарными резекциями печени. Тотальную перицистэктомию целесообразно применять при краевом расположении кист и отсутствии их контакта с крупными сосудисто-секреторными элементами. Обширные резекции печени, оставаясь в арсенале радикальных методов лечения эхинококкоза печени, должны выполняться по строгим показаниям. При неосложненных кистах без дочерних пузырей эффективными являются пункционно-дренажные методы. Использование этих методов лечения при центрально расположенных кистах нуждается в оценке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альперович Б.И., Сорокин Р.В., Толкаева М.В., Будков С.Р.* Хирургическое лечение рецидивного эхинококкоза печени. *Анналы хир гепатол* 2006; 11 (1): 7—10.
2. *Дадани С.А., Шкроб О.С., Лотов А.Н., Мусаев Г.Х.* Лечение гидатидозного эхинококкоза. *Хирургия* 2000; 8: 27—32.
3. *Ильхамов Ф.А.* Совершенствование традиционных и разработка новых методов хирургического лечения эхинококкоза печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент 2005.
4. *Рудаков В.А., Полуэктов Л.В.* Криохирургия в лечении эхинококкоза и непаразитарных кист печени. *Анналы хир гепатол* 1997; 2 (1): 20—24.
5. *Хирургия печени и желчных протоков.* Под ред. А.А. Шалимова. Киев 1975: 75.
6. *Atmatzidis K.S., Pavlidis T.E., Papaziogas B.T., Mirelis C., Papaziogas T.B.* Recurrence and long-term outcome after open cystectomy with omentoplasty for hepatic hydatid disease in an endemic area. *Acta Chir Belg* 2005; 105 (2): 198—202.
7. *Yagci G., Ustunsoz B., Kaymakcioglu N., Bozlar U., Gorgulu S., Simsek A., Akdeniz A., Cetiner S., Tufan T.* Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *World J Surg* 2005; 29 (12): 1670—1679.
8. *Нишанов Ф.Н., Нишанов М.Ф., Ботиров А.К., Отакузиев А.З.* Этиопатогенетические аспекты рецидивного эхинококкоза печени и его диагностика. *Вестн хир им. И.И. Грекова* 2011; 2: 91—94.
9. *Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Шарипов У.Б., Хамдамов Б.З., Муаззамов Б.Б.* Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени. *Анналы хир гепатол* 2010; 3: 99.
10. *Емельянов С.И., Хамидов М.А., Феденко В.В., Панфилов С.А.* Принцип апаразитарности при лапароскопической эхинококкэктомии печени. *Эндоскопич хир* 2000; 4: 26—29.
11. *Икрамов Р.З.* Кисты печени (диагностика и лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992: 45.
12. *Кахаров М.А.* Эхинококкоз печени. Новые аспекты диагностики и хирургического лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
13. *Кахаров М.А., Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Икрамов Р.З., Истратов В.Г., Мухиддинов Н.Д.* Обоснование удаления фиброзной капсулы при эхинококкэктомии из печени. *Хирургия* 2003; 1: 31—36.
14. *Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Кахаров М.А., Икрамов Р.З., Гаверилин А.В.* Эволюция методов хирургического лечения эхинококкоза печени. *Анналы хир гепатол* 2002; 7 (1): 18—22.
15. *Prousalidis J., Kosmidis C., Anthimidis G., Kapoutzis K., Karamanlis E., Fachantidis E.* Postoperative recurrence of cystic hydatidosis. *Can J Surg* 2011; 54 (5): 15—20.
16. *Kapan M., Kapan S., Goksoy E., Perek S., Kol E.* Recurrence in hepatic hydatid disease. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (5): 734—739.
17. *Ramia J., Veguillas P., De La Plaza R.* Feasibility of radical surgery for liver hydatidosis. A prospective serie. *HPB* 2009; 11 (suppl 2): 16.
18. *Siellaff T.D., Taylor B., Langer B.* Recurrence of Hydatid Disease. *World J Surg* 2001; 25: 83—86.
19. *Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Мелехина О.В., Волченков А.В.* Радикальное лечение резидуального эхинококкоза печени. *Альманах Института Хирургии им. А.В. Вишневецкого.* 2008; 3 (1): 13—18.

20. *Tagliocozzo S., Miccini M., Amore Bonapasta S., Gregori M., Tocchi A.* Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. *Am J Surg* 2011; 201 (6): 797–804.
21. *Akbulut S., Senol A., Sezgin A., Cakabay B., Dursun M., Satici O.* Radical vs conservative surgery for hydatid liver cysts: experience from single center. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (8): 953–959.
22. *Журавлев В.А.* Радикальные операции у «неоперабельных» больных с очаговыми поражениями печени. Киров 2000: 142–155.
23. *Гилевич М.Ю., Гилевич Ю.С., Порфисенко В.Н. и др.* Рецидивный и резидуальный эхинококкоз. *Хирургия* 1990; 12: 64–70.
24. *Назыров Ф.Г., Десятов А.В., Махмудов У.М.* Комплексный подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени и органов брюшной полости: Материалы научно-практической конференции. Ташкент 2004: 50.
25. *Shams-Ul-Bari, Arif S.H., Malik A.A., Khaja A.R., Dass T.A., Naikoo Z.A.* Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17 (5): 343–347.
26. *El Malki H.O., El Mejdoubi Y., Souadka A., Zakri B., Mohsine R., Ifrine L., Abouqal R., Belkouchi A.* Does primary surgical management of liver hydatid cyst influence recurrence? *J Gastrointest Surg* 2010; 14 (7): 1121–1127.
27. *Червинский А.А., Джумадилов Ш.Д., Садирбеков Д.С., Романов А.С.* Рецидивный и резидуальный эхинококкоз органов брюшной полости. *Хирургия* 1990; 7: 105–107.
28. *Журавлев В.А.* Большие и предельно большие резекции печени. Саратов: Изд-во Саратовского университета 1986; 197.
29. *Cirenei A., Bertoldi I.* Evolution of Surgery for Liver Hydatidosis from 1950 to Today: Analysis of a Personal Experience. *World J Surg* 2001; 25: 87–92.
30. *Nasseri-Moghaddam S., Abrishami A., Taefi A., Malekzadeh R.* Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19 (1): CD003623.
31. *Dziri C., Haouet K., Fingerhut A.* Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? *World J Surg* 2004; 28 (8): 731–736.
32. *Nasseri-Moghaddam S., Abrishami A., Malekzadeh R.* Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 (1): CD003623.
33. *Вишневецкий В.А., Помелов В.С., Гаврилин А.В., Икрамов Р.З.* Первый опыт чрескожного пункционно-дренажного лечения эхинококковых кист печени. *Хирургия* 1992; 1: 22–26.
34. *Гаврилин А.В., Кунцевич Г.И., Вишневецкий В.А., Икрамов Р.З.* Пункционное лечение эхинококковых кист печени под ультразвуковым наведением. *Хирургия* 2002; 8: 39–46.

Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В

К.М.Н., в.н.с. Н.И. ГРОМОВА

Отделение вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН; ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва

The application of nucleotides for the treatment of the patients presenting with chronic hepatitis B

N.I. GROMOVA

Department of Viral Hepatitis, M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Scientists; Federal state budgetary facility «Polyclinic No 1», General Management Department of Presidential Administration

Проведены обследование и лечение аналогами нуклеотидов 30 больных хроническим гепатитом В: 11 пациентов получали энтекавир (0,5 мг/сут), 19 — другие аналоги нуклеот(з)идов. Продолжительность лечения составляла 48—208 нед (в среднем — 107 нед). На фоне противовирусной терапии у 25 (83,33%) больных получен вирусологический ответ. У 45,46% больных, получавших энтекавир, и 21,05% больных, получавших другие аналоги нуклеотидов, имело место снижение уровня HBsAg на 1 log и более по сравнению с исходным уровнем. Лечение было закончено у 20 пациентов, из них 3 человека «не ответили» на терапию, у 16 пациентов после окончания лечения репликация ДНК HBV возобновилась. Устойчивый вирусологический ответ (снижение ДНК HBV до неопределяемого уровня в течение 24 нед и более после окончания лечения, сероконверсия по HBsAg) получен лишь у 1 больного хроническим гепатитом В. Подтвержден благоприятный профиль безопасности лечения больных хроническим гепатитом В аналогами нуклеотидов. В настоящее время целью назначения аналогов нуклеотидов является не эрадикация возбудителя, а снижение его репликации до неопределяемого уровня в течение максимально длительного периода, поскольку это позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусная терапия, аналоги нуклеотидов, энтекавир.

The present study included 30 patients presenting with chronic hepatitis B who were treated with analogs of nucleot(s)ides. Entecavir was given to 11 patients at a dose of 0.5 mg/24 hours. The remaining 19 patients were treated with other nucleotide analogs. The duration of the treatment varied from 4 to 208 weeks (mean 107 weeks). The response to the antiviral treatment was documented in 25 (83.33%) cases. 45.46% of the patients treated with entecavir and in 21.05% of those given other nucleotide analogs respectively experienced a reduction of the HBsAg levels by 1 log or more compared with the respective initial values. Among the 20 patients who completed the course of therapy only three failed to respond to the treatment. Replication of HBV DNA resumed in 16 patients after the termination of therapy. The stable virological response (reduction of the HBV DNA level to below the sensitivity of the method for its measurement within 24 weeks or more after the end of therapy and HBsAg seroconversion) took place in a single patient with chronic hepatitis B. It is concluded that the present study confirmed the beneficial safety profile of nucleotide analogs applied for the treatment of the patients presenting with chronic hepatitis B. At present, these agents are prescribed to reduce replication of the pathogen to the unmeasurable level for a maximally long period rather than its complete eradication; such an approach allows the frequency of unfavourable outcomes of the disease to be reduced.

Key words: nucleotide analogs, chronic hepatitis B, antiviral therapy, entecavir.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 2 млрд человек контактировали с вирусом гепатита В (HBV). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что из них почти у 400 млн человек развивается хроническая HBV-инфекция [1]. У пациентов, инфицированных HBV, повышен риск развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Хроническая HBV-инфекция характеризуется двумя вариантами течения — HBeAg-положительным и HBeAg-негативным. В России более 80% пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) имеют HBeAg-негативный вариант заболевания. Важным критерием прогноза при HBV-инфекции, а

также эффективности противовирусной терапии (ПВТ) является уровень вирусной нагрузки. Высокая вирусная нагрузка (более 20 000 МЕ/мл) служит фактором риска развития ЦП и ГЦК, а также в сочетании с повышением уровня трансаминаз является показанием к проведению ПВТ. Эффективность применяемых в настоящее время методов лечения ХГВ, к сожалению, остается низкой. В отличие от хронического гепатита С (ХГС) при лечении хронической HBV-инфекции отсутствуют критерии стойкого вирусологического ответа (ВО) ПВТ. Эффек-

e-mail: gromovamail@mail.ru

тивным считается лечение, позволяющее достичь нормализации уровня трансаминаз и подавления репликации вируса в течение длительного времени, поскольку это ведет к уменьшению выраженности гистологических изменений в ткани печени и замедлению прогрессирования болезни. Идеальная цель ПВТ — элиминация HBsAg, свидетельствующая о стойкой ремиссии заболевания и повышении показателей выживаемости. Однако проблемой лечения больных ХГВ является высокая частота рецидивов заболевания после прекращения ПВТ [2, 3].

Для лечения больных с ХГВ применяются как препараты интерферона (ИФН), обладающие иммуномодулирующей и противовирусной активностью, так и аналоги нуклеот(з)идов (АНК), оказывающие противовирусное действие.

Преимущества АНК заключаются в пероральном приеме, хорошей переносимости и возможности применения при компенсированном и декомпенсированном ЦП, недостатки — в развитии резистентности вируса к применяемым препаратам за счет мутаций гена ДНК-полимеразы и отсутствие определенной длительности курса лечения. Так, по данным Y. Liaw и соавт. [4], а также A. Lok и соавт. [5], через 12 мес лечения ламивудином (зеффикс) устойчивость к препарату развивается у 23% больных, а через 5 лет — у 70% пациентов [4, 5]. Появление YMDD-мутации ведет к увеличению уровня ДНК HBV и повышению активности трансаминаз, что получило название «вирусологического прорыва». Необходимость преодоления резистентности HBV привела к появлению новых АНК — адефовира (гепсера), телбивудина (себиво), энтекавира и тенофовира (вирид). Результаты клинических исследований свидетельствуют о преимуществах противовирусного действия этих препаратов над ламивудином, а также о более редком развитии к ним устойчивости возбудителя ХГВ [6, 7].

Так, T. Chang и соавт. [8] провели сравнительный анализ эффективности лечения 709 больных ХГВ (HBeAg-позитивных) препаратами энтекавир ($n=354$) и ламивудин ($n=355$) в течение 96 нед. Из пациентов, получавших лечение в течение 2-го года (энтекавир, $n=243$; ламивудин, $n=164$) неопределяемого уровня вирусной нагрузки (ДНК HBV менее 300 коп/мл) достигли 74% больных в группе энтекавира и 37% — в группе ламивудина. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) нормализовалась у 79 и 68% пациентов соответственно, кумулятивная частота сероконверсии по HBeAg составила 31 и 25%. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о благоприятном клиническом профиле и высоком барьере вирусной устойчивости препарата энтекавир [8].

В многоцентровом рандомизированном исследовании GLOBE продемонстрированы более высокая эффективность 2-летнего курса лечения телби-

вудином (себиво) и низкая частота формирования устойчивости к этому препарату по сравнению с ламивудином при аналогичном курсе лечения [9].

E. Manesis и соавт. [10], а также A. Koreva и соавт. [11] изучали возможность количественного определения уровня HBsAg для прогноза течения HBV-инфекции и оценки эффективности ПВТ. M. Brunetto и соавт. [12] изучали связь между снижением уровня HBsAg и стойким ответом у HBeAg-негативных больных ХГВ ($n=386$), получавших в течение 48 нед монотерапию пегилированным (ПЕГ) ИФН- α_{2a} ($n=127$) или комбинированное лечение ПЕГ-ИФН- α_{2a} и ламивудином ($n=137$), или монотерапию ламивудином ($n=122$). Критериями стойкого ответа через 6 мес после окончания лечения были уровень ДНК HBV менее 400 коп/мл или активность АЛТ ниже 30 ЕД/л. В течение 3 лет после окончания лечения ответ оценивался на основании уровня ДНК HBV менее 400 коп/мл и клиренса HBsAg. Уровень HBsAg до лечения различался в зависимости от генотипа возбудителя и был наибольшим у больных с генотипами A и D ($4,11$ и $3,85 \log^{10}$ МЕ/мл соответственно). К концу лечения выявлено снижение уровня HBsAg на $1 \log^{10}$ в группах больных, получавших ПЕГ-ИФН-ИФН- α_{2a} , снижения уровня HBsAg у пациентов, получавших только ламивудин, не наблюдалось. В двух группах больных, получавших ПЕГ-ИФН-ИФН- α_{2a} , к концу лечения доля пациентов со снижением уровня HBsAg до значения менее 100 МЕ/мл составила 21 и 17% соответственно, тогда как у пациентов, получавших монотерапию ламивудином, только 1%. Кроме того, в случаях, когда уровень HBsAg к концу лечения был менее 10 МЕ/мл или снижался более чем на $1 \log$, была выявлена корреляция со стойким клиренсом HBsAg. Авторы сделали вывод о том, что мониторинг уровня HBsAg в ходе ПВТ позволяет прогнозировать ответ на лечение и оптимизировать стратегию терапии.

С целью оценки эффективности лечения больных ХГВ АНК нами проведен сравнительный анализ результатов ПВТ 30 пациентов, получавших энтекавир и другие АНК (ламивудин, адефовир и тенофовир).

Материалы и методы

Исследуемая группа состояла из 23 мужчин и 7 женщин, средний возраст которых составил $50,53 \pm 16,77$ года. На основании медицинской документации и данных анамнеза была определена средняя длительность заболевания — $13,21 \pm 6,96$ года. Средняя длительность наблюдения за пациентами составила $7,47 \pm 4,70$ года.

Обследование пациентов включало клинические и биохимические анализы крови, исследование белков и белковых фракций, уровня α -фетопroteина, серологические маркеры вирусных гепатитов мето-

дом иммуноферментного анализа (ИФА), количественное определение уровня HBsAg, определение ДНК HBV (качественно и количественно) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы. С целью определения уровня фиброза печени 18 больным были проведены биопсия или фиброэластометрия печени. Вирусологические исследования крови выполняли в лаборатории вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН и в Центре молекулярной диагностики НИИ эпидемиологии.

Критериями исключения из исследования были ВИЧ-инфекция, микстинфицирование (HCV+HBV) и аутоиммунный гепатит.

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Statistica 7.0.

Результаты

Среди эпидемиологических факторов заболевания в большинстве случаев (53,33%, $n=16$) пациенты указывали только на посещение стоматолога 1 раз и более. У 26,67% ($n=8$) больных в анамнезе были операции или роды. Переливания крови или ее компонентов получали 4 (13,33%) больных. У 1 (3,33%) пациента в анамнезе были указания на татуировки или пирсинг, еще 1 (3,33%) больной связывал свое заболевание со случайными половыми связями. Пациентов, получавших наркотические препараты, не было (**рисунок**).

У 13 (43,33%) больных сопутствующих заболеваний выявлено не было, что, вероятно, обусловлено средним возрастом пациентов, составившим 50,53 года. У остальных пациентов зарегистрированы преимущественно заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

При количественном определении ДНК HBV средняя вирусная нагрузка была высокой и составила 113 млн коп/мл. У всех пациентов в крови



Эпидемиологические факторы заболевания в группе больных с хронической HBV-инфекцией ($n=30$).

обнаруживался HBsAg и не выявлено антител к нему. Абсолютное большинство пациентов (27 человек) были HBeAg-негативными, и только у 3 (10%) в крови обнаружен HBeAg. При обследовании пациентов на маркеры HDV-инфекции у 4 (13,33%) больных ХГВ выявлены РНК HDV и анти-HDV.

Больные с ХГВ были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой ПВТ: пациенты 1-й группы ($n=11$) получали энтекавир (0,5 мг/сут), пациенты 2-й группы ($n=19$) — другие АНК (большинство — 17 человек — зеффикс по 100 мг/сут, 1 пациент — адефовир по 10 мг/сут и 1 пациент — тенофовир 300 мг/сут). Продолжительность курса лечения составляла 48—208 нед (в среднем — 107 нед).

Пациенты сравнимых групп были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным (**табл. 1**).

На фоне ПВТ у 25 больных (83,33%) получен ВО, о чем свидетельствовали исчезновение ДК HBV в крови методом ПЦР, а также нормализация уров-

Таблица 1. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика больных ХГВ

Показатель	1-я группа ($n=11$)		2-я группа ($n=19$)	
	абс.	%	абс.	%
Лекарственные препараты	Энтекавир		Другие АНК	
Пол:				
мужчины	9		14	
женщины	2		5	
Средний возраст, годы	42		50,10	
Средний ИМТ, кг/м ²	25,38		25,54	
Астенический синдром	5	45,46	10	52,63
Диспепсические жалобы	4	36,36	9	47,37
Общий билирубин выше нормы	5	45,46	9	47,37
АЛТ в 2 раза и более выше нормы	4	36,36	7	36,84
Гамма-глутамилтранспептидаза выше нормы	3	27,27	7	36,84
Fe выше нормы	3	27,27	3	15,79
Увеличение печени	5	45,46	7	36,84
Увеличение селезенки	2	18,18	4	21,05

Таблица 2. ВО у больных ХГВ на фоне ПВТ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лекарственный препарат	Энтекавир	Другие АНК
Число больных	11	19
ВО на фоне лечения, <i>n</i>	10	15
Пациенты, «ответившие» на лечение, %	90,91*	78,95

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Таблица 3. Частота снижения уровня HBsAg у больных ХГВ на фоне ПВТ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лекарственный препарат	Энтекавир	Другие АНК
Количество больных	11	19
Число случаев снижения уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ	5	4
Случаи снижения уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ, %	45,46	21,05

Таблица 4. Результаты ПВТ АНК больных ХГВ

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Закончили лечение	7		13	
«Не ответили» на лечение	1	14,29	2	15,39
Рецидив заболевания после окончания лечения	5	71,43	11	84,62
Больные с устойчивым ВО (сероконверсия по HBsAg), %	1	14,29	0	0

ня трансаминаз (табл. 2). При этом ВО достоверно чаще развивался в 1-й группе больных ХГВ, получавших энтекавир.

Определяли уровни HBsAg до начала лечения, во время курса ПВТ и после его окончания. Снижение уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ имело место у 5 пациентов из группы больных, получавших энтекавир, и у 4 пациентов, получавших другие АНК (табл. 3).

Таким образом, у больных ХГВ на фоне противовирусной терапии АНК уровень HBsAg в 2 раза чаще снижался у пациентов, получавших энтекавир.

Лечение было закончено у 20 пациентов, из них 3 на терапию «не ответили», у 16 пациентов после окончания лечения репликация ДНК HBV возобновилась. Устойчивый ВО (снижение ДНК HBV до неопределяемого уровня в течение 24 нед и более после окончания лечения, сероконверсия по HBsAg) получен лишь у 1 больного ХГВ, которому ПВТ (энтекавир 0,5 мг/сут) была назначена через 29 нед после начала острого гепатита В в связи с продолжающейся репликацией HBV и сохраняющимся HBsAg в крови. Этому пациенту 48-недельный курс лечения проводили после перенесенного в желтушной форме острого гепатита В при формировании ХГВ (табл. 4).

Частота развития побочных эффектов лечения в сравниваемых группах была низкой и не имела статистической достоверности.

Таким образом, у абсолютного большинства пациентов после окончания лечения АНК развивается рецидив заболевания. В связи с этим целью назначения АНК является не эрадикация возбудителя, а

снижение его репликации до неопределяемого уровня в течение максимально длительного периода времени, поскольку это позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

Заключение

Несмотря на то что на фоне лечения АНК у большинства больных ХГВ был достигнут ВО, сопровождавшийся нормализацией уровня трансаминаз, после отмены противовирусной терапии устойчивого ВО удалось добиться лишь в одном случае у пациента молодого возраста после курса лечения, проведенного в период формирования ХГВ. Снижение уровня HBsAg на фоне лечения чаще наблюдалось у больных ХГВ, получавших энтекавир. У большинства пациентов после окончания лечения развивался рецидив заболевания. Тем не менее больным ХГВ с высокой активностью и высоким уровнем вирусной нагрузки показана ПВТ АНК с целью подавления репликации ДНК HBV и предотвращения прогрессирования заболевания, учитывая риск формирования ЦП и ГЦК. Продолжительность такого курса лечения остается неопределенно длительной.

Таким образом, полученные нами данные — высокая частота развития ВО на фоне ПВТ, благоприятный профиль безопасности АНК, удобная пероральная форма приема препаратов — позволяют рекомендовать больным ХГВ с высоким уровнем вирусной нагрузки и высокой активностью заболевания ПВТ с использованием АНК длительно, под контролем лабораторных признаков формирования резистентности возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lavanchy D.* Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current, emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11 (2): 97—107.
2. *Chen Y.C., Sheen I.S., Chu C.M., Liaw Y.F.* Prognosis following spontaneous HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084—1089.
3. *Chu C.M., Liaw Y.F.* HBsAg clearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow up. *Hepatology* 2007; 45: 1187—1192.
4. *Liaw Y.F., Leung N.W., Chang T.T., Guan R., Tai D.I., Ng K.Y., Chien R.N., Dent J., Roman L., Edmundson S., Lai C.L.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119: 172—180.
5. *Lok A., Lai C., Leung N., Yao G.B., Cui Z.Y., Schiff E.R., Dienstag J.L., Heathcote E.J., Little N.R., Griffiths D.A., Gardner S.D., Castiglia M.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714—1722.
6. *Younger M., Bathgate A.* Review article: nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Therapy* 2004; 20: 1211—1230.
7. *Van Bommel F., de Man R.A., Stein K., Hüppe D., Petersen J., Buggisch P., Wedemeyer H., Sarrazin C., Trojan J., Bocher W., Erhardt A., Spengler U., Reijnders J.G., Wasmuth H.E., Feucht H.H., Wiedenmann B., Berg T.* A multicenter analysis of antiviral response after one year of tenofovir monotherapy in HBV-monoinfected patients with prior nucleos(t)ide analog experience. *Hepatology* 2008; 48 (suppl 2): 32.
8. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.A., Gadano A., Sollano J., Chao Y.C., Lok A.S., Han K.H., Goodman Z., Zhu J., Cross A., DeHertogh D., Wilber R., Colonna R., Apelian D.* HBsAg-positive chronic hepatitis B. *N England J Med* 2006; 354: 1001—1010.
9. *Liaw Y.F., Gane E., Leung N., Zeuzem S., Wang Y., Lai C.L., Heathcote E.J., Manns M., Bzowej N., Niu J., Han S.H., Hwang S.G., Cakaloglu Y., Tong M.J., Papatheodoridis G., Chen Y., Brown N.A., Albanis E., Galil K., Naumov N.V.* 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486—495.
10. *Manesis E., Hadziyannis E., Angelopoulou O., Hadziyannis S.* Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBsAg-negative chronic hepatitis B, a clue from serum HBsAg level. *Antivir Ther* 2007; 12 (1): 73—82.
11. *Koreva A., Moucari R., Asselah T., Olivier L., Boyer N., Martinot-Peignoux M.* High rates of HBsAg seroconversion on chronic hepatitis B patients responding to interferon therapy, a long term follow-up study (abstract). *Hepatology* 2007; 46 (suppl 1): 679A.
12. *Brunetto M.R., Moriconi F., Bonino F., Lau G.K., Farci P., Yurdaydin C., Piratvisuth T., Luo K., Wang Y., Hadziyannis S., Wolf E., McCloud P., Batrla R., Marcellin P.* Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBsAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141—1150.

Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени — к контролю над лечением

К.М.Н., С.Н.С. С.В. МОРОЗОВ¹, К.М.Н., доц. Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ^{2*}, Н.Ю. СТУКОВА³, Е.А. КРАСНЯКОВА⁴

¹ФГБУ «НИИ питания» РАН; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; ³НУЗ «Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»»; ⁴ОАО «Лечебный центр», Москва

Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment

S.V. MOROZOV¹, YU.A. KUCHERYAVY², N.YU. STUKOVA³, E.A. KRASNAYKOVA⁴

¹Federal state budgetary institution «Research Institute of Nutrition» Russian Academy of Medical Science; ²State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry; ³Non-government health facility «N.A. Semashko Central Clinical Hospital», Russian Railways (RZhD) open joint-stock company; ⁴«Lechebny Tsent» open joint-stock company, Moscow

Прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени во многом зависят от выраженности фиброза. Непрямая эластометрия печени является новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. Он завоевал за 15 лет популярность во многих регионах мира. В обзоре освещены наиболее значимые публикации, отражающие опыт использования методики непрямого эластографии в клинической практике за рубежом и в России.

Ключевые слова: фиброз печени, эластография, диагностика, контроль.

Both prognosis and therapeutic strategy for the patients presenting with chronic liver diseases strongly depend on the severity of fibrosis. Indirect elastometry of the liver is a new non-invasive technique that allows to rapidly estimate the manifestations of hepatic fibrosis and their dynamics. The method is based on the property of mechanical oscillations and its propagation with different velocities in various media and tissues. It has been extensively applied in different countries during the recent 15 years. The present review includes the most important publications on the subject of interest that illustrate the experience with the application of the method being considered both abroad and in this country.

Key words: liver fibrosis, elastography, diagnostics, control.

Введение

Формирование и прогрессирование фиброза являются общими чертами, характерными для течения хронических заболеваний печени разной этиологии. Оценка выраженности фиброза печени (ФП) необходима для определения прогноза заболевания, выявления пациентов, нуждающихся в проведении специфической (антифибротической) терапии, мониторингования течения болезни [1]. До недавнего времени пункционная биопсия печени (ПБП) с последующей гистологической оценкой биоптата являлась единственным методом, дающим представление о выраженности ФП. Однако существует ряд ограничений для ее проведения, таких как нарушение свертывающей системы крови, тромбоцитопения, асцит, общее тяжелое состояние пациента [2].

ПБП относится к инвазивным процедурам, сопряженным с риском развития таких осложнений, как боль после проведения процедуры (у 10–30% пациентов), кровотечения (у 0,5%), воспалительная

инфильтрация в месте проведения пункции (у 1,5% пациентов, которым проведена ПБП) [2]. Кроме того, после ПБП возможна и летальность, по данным ряда исследований, составляющая 0,01–0,10% [3, 4].

К сожалению, после ПБП адекватная гистологическая оценка изменений в печени не всегда возможна, поскольку получить достаточное количество материала удастся лишь в 16% всех проведенных биопсий [5]. Еще более важно, что анализируемый фрагмент ткани печени может не отражать изменения, которые наблюдаются в органе в целом [6–12]. При морфологическом исследовании существует значительная внутри- и межисследовательская вариабельность в оценке выраженности изменений структуры печени, что может приводить к гипо- или гипердиагностике выраженности ФП [5, 9–13]. Следует отметить, что данный метод сопряжен с существенным увеличением как прямых (расходные материалы, работа персонала), так и непрямых ме-

*e-mail: proped@mail.ru

дицинских затрат (ограничение трудоспособности пациента). Приведенные факты не означают, что ПБП утратила свое диагностическое значение. Болезни накопления, аутоиммунные и криптогенные заболевания печени, опухолевые поражения этого органа требуют морфологической верификации. Однако в последние годы ввиду важности ФП при оценке прогноза заболевания, определения показаний к фармакотерапии и наблюдения в динамике стали широко применяться неинвазивные методы исследования.

Первоначально интерес к возможности неинвазивной оценки выраженности ФП привел к разработке и внедрению в клиническую практику спектра лабораторных маркеров ФП. Серологические маркеры, такие как соотношение аспаратаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе (АСТ/АЛТ), количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, соотношение АСТ/количество тромбоцитов могут косвенно указывать клиницистам на выраженный ФП, однако их диагностическая ценность, даже в комбинации, далека от оптимальной, поскольку их значения могут меняться как при заболеваниях других органов и систем, так и под влиянием терапии, в том числе и антифибротической [14–19]. Недостатком лучевых методов диагностики при оценке выраженности ФП являются их недостаточная чувствительность (ультразвуковая оценка в реальном времени) [20], достаточно высокая стоимость и сопряженность с лучевой нагрузкой для пациента (рентгеновское компьютерное и магнитно-резонансное исследования) [21].

Непрямая эластометрия печени является достаточно новым неинвазивным методом, который позволяет быстро оценить степень выраженности ФП, в том числе в динамике [18, 22–23]. Со времени появления во Франции (в 1998 г.) методика была названа эластографией, хотя и представляет собой эластометрию, так как в процессе исследования анализируется среднее значение показателей эластичности печени, а не визуальное изображение органа. В настоящее время за рубежом чаще используют термин «эластография», чем «эластометрия»: при проведении поиска в системе Medline при написании этой статьи нами было найдено лишь 54 ссылки на опубликованные работы при использовании таких ключевых слов поиска, как «elastometry liver», в то время как при использовании таких ключевых слов, как «elastography liver», — более 1000. Учитывая большую распространенность термина «эластография», мы предпочли использовать в нашей работе именно его, хотя, вероятно, каждое из названий метода имеет право на существование.

В 2003 г. метод непрямо́й эластографии прошел сертификацию в странах европейского сообщества, в 2006 г. был одобрен FDA для диагностики выраженности ФП, в 2007 г. зарегистрирован в Россий-

ской Федерации [24]. В настоящее время в зарубежной научной прессе вышло значительное число публикаций, отражающих опыт использования метода непрямо́й эластографии для диагностики выраженности ФП у разных групп пациентов. Целью нашей публикации является обзор результатов клинических исследований с использованием этого метода, включая собственный опыт, для оценки возможности его применения в широкой клинической практике.

Общая характеристика метода

Метод непрямо́й эластографии печени основан на свойстве механического колебания распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. В ходе исследования по синхронно воспроизводимой ультразвуковой (УЗ) картине выбирается точка для измерения, в которой нет крупных сосудистых структур и (или) участков выраженной неоднородности паренхимы органа. С помощью специального датчика создается механическое колебание средней амплитуды и низкой частоты, которое распространяется на подлежащую паренхиму органа. Пульс-эхо-УЗ-методика используется для того, чтобы отследить распространение колебаний и оценить их скорость. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна [18]. Физическая основа метода — определение модуля эластичности Юнга ($E=3\rho V_s^2$, где E — эластичность, V_s — скорость распространения волны, ρ — плотность среды). Для адекватной оценки в ходе обследования одного пациента рекомендуется провести не менее 10 измерений. Суммарный результат (медиана значений нескольких измерений) рассчитывается автоматически и выражается в килопаскалях (кПа). Показатель интерквартильного размаха (IQR) характеризует однородность получаемых данных и является интервалом с центром в точке медианы, в который укладываются результаты 50% измерений эластичности. При этом однородным результат измерения является в том случае, если значения IQR составляют не более $1/4$ от значений медианы.

Во всех опубликованных работах отмечается простота выполнения исследования, которое не ограничивает трудоспособности пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат (в среднем занимает 5–7 мин, для его проведения не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для УЗ-исследований) [1]. Ограничениями к проведению исследования являются избыточная масса тела и узкие межреберные промежутки. Доля пациентов, которым из-за избыточной массы тела не удавалось провести процедуру при использовании датчиков первых модификаций, составляла, по данным разных авторов, от 5% [18] до 9,8% [25]. Данное ограничение удалось преодолеть путем создания и введения в практику датчика XL

с усовершенствованной конструкцией [26]. Ограничением к проведению эластографии печени является наличие асцита: распространение механической волны на ткань печени через слой жидкости невозможно. Однако асцит у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени может являться признаком декомпенсированного цирроза печени (ЦП), что делает сомнительным необходимость и значимость проведения эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии стандартным датчиком крайне редко бывает затруднено, если у пациента узкие межреберные промежутки, однако доля таких пациентов относительно невелика, кроме того, в настоящее время для таких случаев производятся датчики с меньшим диаметром чувствительного элемента [27].

В специальном исследовании изучали воспроизводимость результатов непрямо́й эластографии. По его данным, межисследовательская согласованность (ИСС) составила 0,98, 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,977—0,987 [23]. При этом несколько меньшая согласованность результатов оказалась у пациентов с избыточной массой: 0,94 (95% ДИ 0,934—0,973) — у лиц с ИМТ 25 кг/м² и более и 0,98 (95% ДИ 0,983—0,992) — у лиц с индексом массы тела менее 25 кг/м²; а также при минимально выраженном ФП: 0,60 (95% ДИ 0,455—0,719) — у пациентов с индексом фиброза менее 2 по сравнению с 0,99 (95% ДИ 0,986—0,993) у пациентов с выраженностью ФП 2 и более по шкале METAVIR. Выявленные в данном исследовании факты чрезвычайно важны для практического здравоохранения, так как позволяют доверять результатам исследований, проведенных в других центрах и регионах.

Корреляция результатов определения плотности печени и гистологической оценки выраженности ФП

Следует подчеркнуть, что при проведении эластографии печени оценивается именно плотность ее ткани, которая зависит прежде всего от количества коллагенового матрикса в структуре органа (хотя может изменяться в результате других факторов, о чем будет сказано ниже). Принципы, заложенные в существующие системы гистологической оценки ФП, позволяют оценить, по сути, модель структурных изменений в ткани органа, а не количество соединительной ткани как таковой [28—31]. Данные морфологического исследования не линейны и полуколичественны. Объем ткани, анализируемый при гистологическом исследовании биоптата печени, в лучшем случае составляет 1/500 000 общего ее объема [8]. При проведении непрямо́й эластографии этот показатель не менее чем в 1000 раз больше (при проведении в процессе обследования больного 10 измерений). Все это не позволяет в полной мере сравнивать результаты оценки выраженности ФП при мор-

фологическом исследовании биоптата печени и плотности ее ткани, определяемой при проведении непрямо́й эластографии. Тем не менее для оценки клинической эффективности метода непрямо́й эластографии его результаты сравниваются с данными морфологического исследования, являющегося в настоящее время «золотым стандартом» диагностики выраженности ФП. При этом наиболее часто используют полуколичественную систему METAVIR, при которой выделяют 5 стадий фиброза — от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без ЦП, F4 — ЦП [29].

С практической точки зрения принципиально важно иметь возможность разграничить стадии F1 и F2 (переход от минимального к выраженному ФП) и F3 от F4 (от фиброза к циррозу).

Принципиальное исследование с использованием эластографии печени, в котором доказано прогрессирующее увеличение плотности печени в соответствии с выраженностью ФП, проведено L. Sandrin и соавт. [22] в 2003 г. и в дальнейшем неоднократно подтверждено другими авторами [32]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о достаточно высокой точности метода непрямо́й эластографии печени в определении степени выраженности ФП. С. Corpechot и соавт. [19] в ходе сопоставления результатов непрямо́й эластографии и оценки выраженности ФП, по данным гистологического исследования в группе из 101 пациента с первичным билиарным ЦП или первичным склерозирующим холангитом, показали, что суммарная диагностическая точность метода составляет 72,6%. L. Castera и соавт. [18] в группе из 183 больных гепатитом С отмечали последовательное увеличение диагностической точности метода непрямо́й эластографии при увеличении выраженности ФП: 83% (95% ДИ 76—88%) для выраженности ФП F2 и более (оценка по системе METAVIR), 90% (95% ДИ 85—94%) для выраженности ФП F3 и более, и 95% (95% ДИ 91—98%) при стадии ФП F4. Эти данные свидетельствуют о возможности клинического применения метода непрямо́й эластографии, чтобы с достаточной долей уверенности констатировать стадию ФП у больных с хроническими заболеваниями печени, хотя для клинического применения необходима разработка линейной шкалы с наличием определенных диапазонов значений для каждой из стадий ФП.

Пороговые значения плотности печени для разных стадий ФП

Единых критериев для определения «пограничных значений» плотности ткани печени при разных стадиях ФП в настоящее время нет. Разные авторы

Таблица 1. Результаты определения диагностической точности непрямой эластографии и пороговых значений эластичности для определения стадий фиброза F \geq 2 и F4 (в соответствии с системой METAVIR)*

Автор, год, источник	Этиология заболевания	Количество больных	F \geq 2				F4			
			ПЗ, кПа	ДЧ, %	ДС, %	AUROC	ПЗ, кПа	ДЧ, %	ДС, %	AUROC
M. Fraquelli и соавт., 2007 [35]	Смешанная ⁺ , (ВГС)	195 (155)	7,9	72	84	0,86	11,9	91	89	0,9
N. Ganne-Carrie и соавт., 2006 [36]	Смешанная ⁺ , (ВГС)	1007 (298)					14,6	79	95	0,92
V. De Ledinghen и соавт., 2006 [37]	ВГС/ВИЧ	72	4,5	93	17	0,72	11,8	100	93	0,97
E. Gomez-Dominguez и соавт., 2006 [25]	Смешанная ⁺ , (ВГС)	94 (62)	4	94	33	0,74	16	89	96	0,94
J. Carrion и соавт., 2006 [38]	ВГС ТП	169	8,5	90	81	0,9	12,5	100	87	0,98
C. Corpechot и соавт., 2006 [39]	ПБЦ/ПСХ	101	7,3	84	87	0,92	17,3	93	95	0,96
J. Foucher и соавт., 2006 [33]	Смешанная ⁺	354	7,2	64	85	0,8	17,6	77	97	0,96
L. Castera и соавт., 2005 [18]	ВГС	183	7,1	67	89	0,83	12,5	87	91	0,95
M. Ziol и соавт., 2005 [27]	ВГС	251	8,8	56	91	0,79	14,6	86	96	0,97
L. Sandrin и соавт., 2003 [22]	ВГС	106				0,88				0,99

Примечание. * — цитируется по J. Cobbold и соавт. [34]. ⁺ — смешанная этиология заболевания — больные с хроническими заболеваниями печени, в скобках указана преобладающая по численности пациентов этиология заболевания. ВГС — хронический вирусный гепатит С, ТП — пациенты после трансплантации печени, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, AUROC — площадь под кривой чувствительность—специфичность, ПЗ — пороговое значение, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность.

Таблица 2. Пороговые уровни (кПа) определения ЦП у пациентов с разной этиологией заболевания [36]

Критерий определения пороговых значений	ХВГС (n=298)	ХВГВ (n=122)	АСГ/НАСГ (n=122)
Чувствительность 95%	10,0	6,0	13,2
Максимальная сумма ДЧ и ДС	10,4	10,3	21,5
Диагностическая точность	20,2	16,9	21,5
Специфичность 95%	14,1	14,3	27,7

Примечание. ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ХВГВ — хронический вирусный гепатит В, АСГ — алкогольный стеатогепатит, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

предлагают разные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности ФП. Так, например, для определения стадий ФП не менее F2 пороговые значения варьировали в пределах 7,1—8,8 кПа, для стадий фиброза не менее F3 эти значения составляли 9,5—12,5 кПа, а для диагностики ЦП предлагаются пороговые значения 12,5—17,6 кПа [18, 22, 27, 33]. Данные различия связаны с разной методикой определения этих значений (уровень прогностической значимости положительного результата — не менее 90%, максимальная сумма чувствительности и специфичности). В табл. 1 обобщены результаты ряда исследований, в которых определены пороговые значения в разграничении стадий фиброза F \geq 2 и F4. Наш собственный опыт свидетельствует о возможности использовать в клинической практике следующие пороговые значения эластичности печени для разграничения разных стадий ФП: F0—F1 — 5,8 кПа, F1—F2 — 7,2 кПа, F2—F3 — 9,5 кПа и для определения границы между тяжелым ФП и ЦП (F4) — 12,5 кПа [24].

Скорость распространения механической волны в жидких средах меньше, чем в твердых. Возможно, с этим связана большая вариабельность показателей эластографии при определении слабых степеней выраженности ФП, когда возможна большая вариабельность по содержанию жидкости в паренхиме печени. При выраженном ФП содержание жидкости в паренхиме печени становится более стабильным

вследствие развития ЦП и атрофии ткани органа, что сопровождается уменьшением пространств, в которых может удерживаться жидкость [32], и в результате плотность печени в меньшей степени зависит от других, кроме выраженности ФП, факторов. С этим же явлением могли бы быть связаны различия в плотности печени при одинаковой выраженности фиброза при разной этиологии заболеваний печени. Так, например, при холестатических заболеваниях, а также при активном гепатите, плотность печени могла бы оказаться ниже. Известно, что плотность печени у пациентов с алкогольным ЦП выше, чем у пациентов с ЦП вирусной этиологии [33], однако дифференцированный анализ взаимосвязи плотности органа и характера патологии является предметом дальнейших исследований. Исследования, в которых предпринимается попытка разграничить пороговые уровни, свидетельствующие о ЦП у пациентов с разной этиологией заболевания, немногочисленны. По данным одного из них, результаты оценки выраженности ФП у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С были сходными и значительно отличались от таковых у пациентов с невирусной природой заболевания, сопровождавшихся стеатозом (алкогольный и неалкогольный стеатогепатит; табл. 2) [36].

Учитывая представленные данные, было бы логично предположить наличие взаимосвязи между показателями эластографии и активностью воспа-

ления, а также стеатозом. В опубликованных работах активность воспаления и выраженность стеатоза не оказывали значительного эффекта на показатели эластографии [22, 27]. В исследовании M. Ziol и соавт. [27] у 251 пациента, страдающего хроническим вирусным гепатитом С, результаты непрямого эластографии коррелировали с показателями активности воспаления (коэффициент корреляции $\tau\beta$ 0,21; $p=0,0003$), а также стеатоза ($\tau\beta$ 9; $p=0,008$) и ФП ($\tau\beta$ 0,55; $p=0,0001$), однако при проведении мультивариантного анализа было выявлено, что выраженность ФП — единственный фактор, влияющий на показатели эластографии. Наличие корреляции между эластичностью печени и стеатозом объяснялось тем, что ни один из пациентов с выраженным стеатозом в этом исследовании не имел слабо выраженного ФП. Очевидно, что, несмотря на полученные в этом исследовании результаты, взаимосвязь показателей активности, выраженности стеатоза и данных эластографии требует дальнейшего изучения в исследованиях с большими по численности группами пациентов.

Микроциркуляторные особенности, а также разное количество коллагеновых волокон могли бы обусловить различия в значениях эластичности у пациентов разных возрастных групп. Однако в доступных опубликованных работах возрастные характеристики пациентов не учитывались.

Корреляция показателей эластографии с клиническими проявлениями заболеваний печени

Разработка единого подхода, в том числе клинически ориентированного, при оценке результатов эластографии является важным направлением дальнейших исследований. В настоящее время опубликованы результаты, отражающие тесную взаимосвязь результатов эластографии и клинических проявлений у больных ЦП [33]. Так, с вероятностью 90% варикозное расширение вен пищевода II и III стадии у пациентов с ЦП наблюдалась при значениях эластичности печени 27,5 кПа и более, стадии В и С декомпенсации ЦП по Child-Pugh — при значениях более 37,5 кПа, наличие в анамнезе асцита — лишь у 5% пациентов с показателями эластографии менее 49,1 кПа, у такой же доли пациентов ранее отмечались кровотечения из варикозно расширенных вен при значениях эластичности менее 62,7 кПа. F. Kazemi и соавт. [40] выявили тесную корреляцию между выявлением по данным эндоскопического исследования признаков варикозно-расширенных вен пищевода и результатами эластографии печени, причем для варикозно-расширенных вен II и III стадии пороговое значение составило 19 кПа с чувствительностью 91% и специфичностью 60%. Эти данные свидетельствуют о том, что эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта можно было бы избежать более чем у

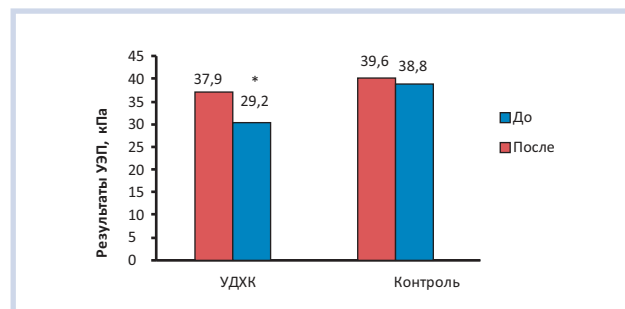


Рис. 1. Динамика результатов УЗ-эластографии печени у пациентов с алкогольным ЦП на фоне лечения антифибротическим препаратом УДХК.

* — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения [45].

60% пациентов с компенсированным ЦП на основании результатов, полученных при эластографии печени. Появились данные о сравнительной эффективности эластографии и прямого измерения градиента давления в системе портальной вены [41]. Хотя авторам не удалось выявить выраженной корреляции результатов двух методов, тем не менее они оценивают перспективу применения эластографии в прогнозе прогрессирования портальной гипертензии оптимистично.

Эластография печени в качестве метода оценки динамики фиброза у больных ФП и ЦП

Первый опыт, представленный V. Grando-Lemaire и соавт. [42] в 2006 г., свидетельствует о том, что плотность печени, по данным эластографии, уменьшается в процессе проведения комбинированной терапии с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. При этом более выраженное снижение выявлено у больных, демонстрирующих вирусологический ответ на лечение.

Согласно современным представлениям, прогрессирование ФП прекращается, а по некоторым данным может подвергаться обратному развитию под влиянием этиотропной или патогенетической терапии в результате прекращения воздействия этиологического фактора [43, 44]. В ряде наших исследований методика динамической эластографии печени использовалась для контроля за лечением [45, 46]. Так, в открытом пилотном исследовании были обследованы 106 пациентов с алкогольным компенсированным ЦП, отказавшихся от употребления алкоголя и давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании [45]. Плотность печени определяли с помощью УЗ-эластографии печени у всех включенных в исследование больных исходно, а также через 12 мес лечения (рис. 1). ЦП диагностировался при плотности печени 12,5 кПа и более. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы. Больные, вошед-

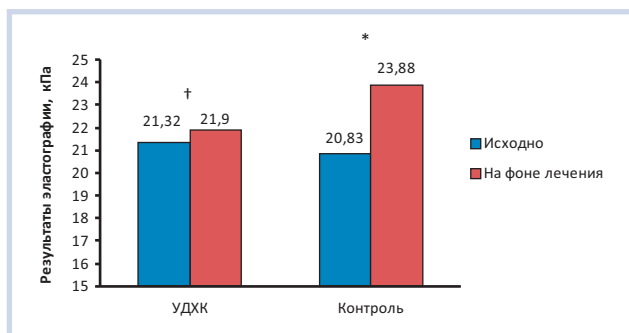


Рис. 2. Динамика результатов УЗ-эластографии печени у пациентов с вирусным (вирус гепатита С, 1b генотип) ЦП на фоне терапии антифибротическим препаратом УДХК [46].

* — $p=0,06$; † — различия недостоверны

шие в основную группу, получали лечение препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе примерно 15 мг/кг в сутки. Пациенты контрольной группы подобное лечение не получали. Результаты УЗ-эластографии до лечения составили $37,9 \pm 9,1$ кПа в основной группе и $39,6 \pm 10,2$ кПа в группе контроля. В динамике выявлена тенденция к уменьшению показателей плотности печени в обеих группах до $29,2 \pm 8,4$ и $38,8 \pm 9,4$ кПа соответственно. По сравнению с исходными данными достоверные отличия достигнуты лишь при применении УДХК ($p < 0,001$). Таким образом, у больных алкогольным ЦП алкогольная абстиненция способствовала стабилизации фиброгенеза, а антифибротическая терапия — частичной редукции ФП, по данному динамической эластографии, что отчетливо демонстрирует возможности метода.

В другом нашем исследовании, имевшем ретроспективный дизайн, проведен анализ баз данных 37 пациентов (средний возраст — $46,1 \pm 9,7$ года) с 1b генотипом хронического гепатита С, пролеченных в соответствии с современными стандартами и не ответивших на лечение, получавших (основная группа, $n=21$) или не получавших (контрольная группа, $n=16$) в качестве монотерапии с гепатопротективной целью препараты УДХК (в среднем $14,7 \pm 1,5$ мг/кг). В качестве метода контроля за лечением также применяли УЗ-эластографию печени. Средний период между контрольными исследованиями составил $58,2 \pm 6,7$ нед и по группам не отличался. У пациентов обеих групп исходные результаты УЗ-эластографии печени достоверно не отличались ($21,3 \pm 8,3$ кПа в основной группе, $20,83 \pm 7,2$ кПа в контрольной, $p=0,96$; рис. 2). В динамике отмечено достоверное увеличение показателей плотности печени только

в группе контроля ($p=0,006$). Исходные показатели биохимического анализа крови существенно не отличались в обеих группах, но у больных с отрицательной динамикой по данным эластографии печени отмечены достоверно бльшие средние значения трансаминаз и щелочной фосфатазы ($p < 0,01$) относительно исходных величин. Таким образом, у пациентов с вирусными гепатитами и исходом в компенсированный ЦП УЗ-эластография печени может применяться в качестве метода контроля за прогрессированием или стабилизацией ФП на фоне патогенетической или симптоматической терапии [46].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что скоро в широкой рутинной практике мы сможем рассматривать результаты динамической эластографии печени как один из критериев комплексной оценки эффективности терапии.

В целом, упомянутые данные позволяют рассматривать непрямую эластографию печени как достаточно достоверный неинвазивный метод мониторинга заболевания, определения возможного развития осложнений ЦП.

Заключение

Несмотря на небольшой опыт использования непрямой эластографии печени и многочисленные нерешенные вопросы, данный метод успел зарекомендовать себя как простой, воспроизводимый и достаточно точный (особенно в отношении выявления тяжелых стадий ФП).

Безусловно, необходимо уточнить такие вопросы, как изменение плотности печени с возрастом, а также под влиянием гемодинамических показателей, характер патологии печени. Однако клиническое использование этого метода в практическом здравоохранении уже позволяет с достаточной долей уверенности констатировать наличие той или иной стадии фибротических изменений, прогнозировать течение заболевания, мониторировать состояние пациента.

Использование метода может позволить сократить количество пациентов, которым показана ПБП, по крайней мере, в тех случаях, когда речь идет не о диагностике болезни печени, а об определении выраженности ФП. Данный неинвазивный метод представляет особый интерес при определении стадии заболевания, особенно у пациентов, которым ПБП абсолютно противопоказана (например, при гемофилии и нарушениях свертываемости крови у больных с ЦП).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2007; 13 (32): 4287—4294.
2. Castera L., Negro I., Samii K., Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatology 1999; 30: 1529—1530.

3. McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R., Ott B.J. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396—1400.
4. Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Wright H., Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087—1090.
5. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449—1457.
6. Cadranet J.F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477—481.
7. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495—500.
8. Guido M., Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (1): 89—97.
9. Maharaj B., Maharaj R.J., Leary W.P., Cooppan R.M., Naran A.D., Pirie D., Pudifin D.J. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523—525.
10. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., Schiff E.R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614—2618.
11. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239—244.
12. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F., Croue A., Bedossa P., Saint-Andre J.P., Cales P. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 257—264.
13. Siddique I., El-Naga H.A., Madda J.P., Memon A., Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427—432.
14. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched. *Gut* 2006; 55: 310—312.
15. Afzhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160—1174.
16. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518—526.
17. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poinard T. MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069—1075.
18. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., de Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343—350.
19. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A., Ziol M., Wendum D., Chazouillères O., de Lédinghen V., Dhumeaux D., Marcellin P., Beaugrand M., Poupon R. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43 (5): 1118—1124.
20. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E., Dries V., Samaras P., Zeuzem S., Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 758—764.
21. Aguirre D.A., Behling C.A., Alpert E., Hassanein T.I., Sirlin C.B. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 425—437.
22. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705—1713.
23. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968—973.
24. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспер клин гастроэнтерол 2008; 2: 40—49.
25. Gomez-Dominiguez E., Mendoza J., Rubio S., Moreno-Monteagudo J.A., García-Buey L., Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 513—518.
26. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Duarte-Rojo A., Wong D., Beaton M., Levstik M., Crotty P., Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55 (1): 199—208.
27. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., de Lédinghen V., Marcellin P., Dhumeaux D., Trinchet J.C., Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41 (1): 48—54.
28. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15—20.
29. Brunt M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31 (1): 241—246.
30. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R.N. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696—699.
31. Standish R.A., Cholangitas E., Dhillon A., Burroughs A.K., Dhillon A.P. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569—578.
32. Kawamoto M., Mizuguchi T., Katsuramaki T., Nagayama M., Oshima H., Kawasaki H., Nobuoka T., Kimura Y., Hirata K. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (27): 4325—4330.
33. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., Castéra L., Le Bail B., Adhoute X., Bertet J., Couzigou P., de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan(R)): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403—408.
34. Cobbold J.F.L., Morin S., Taylor-Robinson S.D. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic? *World J Gastroenterol* 2007; 13 (36): 4791—4797.
35. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968—973.
36. Ganne-Carrie N., Ziol M., de Lédinghen V., Douvin C., Marcellin P., Castera L., Dhumeaux D., Trinchet J.C., Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511—1517.
37. de Lédinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M., Roulot D., Marcellin P., Dhumeaux D., Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175—179.
38. Carrion J.A., Navasa M., Bosch J., Bruguera M., Gilibert R., Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791—1798.
39. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A. et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118—1124.
40. Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G., Pinto E., Ganne-Carrie N., Trinchet J.C., Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230—235.
41. Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G., Rega L., Foschi M., Colagrande S., Petrarca A., Moscarella S., Belli G., Zignego A.L., Marra F., Laffi G., Pinzani M. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (5): 1290—1297.
42. Grando-Lemaire V., de Lédinghen V., Bourcier V. Liver stiffness measurement (LSM) as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C (CHC). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl): 214.
43. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56 (5): 1171—1180.
44. Odena G., Bataller R. Liver fibrogenesis: physiopathology. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (Suppl 2): 3.
45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Клин перспект гастроэнтерол, гепатол* 2010; 4: 43—48.
46. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Длительное применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с компенсированным циррозом печени, обусловленным 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на противовирусную терапию. *Клин перспект гастроэнтерол, гепатол* 2012; 6: 39—46

Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение

Д.м.н., проф. В.А. ВИШНЕВСКИЙ, д.м.н. М.Г. ЕФАНОВ*, д.м.н. Р.З. ИКРАМОВ, д.м.н., проф. А.В. ЧЖАО

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (дир. — акад. РАМН, проф. В.А. Кубышкин)

Hepatic tumours: diagnostics and surgical treatment

V.A. VISHNEVSKY, M.G. EFANOV, R.Z. IKRAMOV, A.V. ZHAO

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Russian Ministry of Health

Тенденция к увеличению заболеваемости первичным раком печени и колоректальным раком, имеющая в России устойчивый характер, поздняя диагностика и низкая резектабельность определяют необходимость более широкого информирования специалистов-гастроэнтерологов и врачей первичного звена об особенностях течения наиболее распространенных опухолей печени, их дифференциальной диагностики и принципах лечения. Успех современных методов визуализации, лекарственного и хирургического лечения опухолей печени увеличили возможность достижения радикального излечения пациентов, существенно повысили сроки выживаемости больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени. Дальнейшее улучшение результатов лечения во многом определяется своевременностью диагностики и знанием основных принципов лечебной тактики у больных с опухолями печени. В данной публикации представлен обзор современных принципов диагностики и лечения наиболее распространенных опухолей печени.

Ключевые слова: опухоль печени, метастазы колоректального рака в печени, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, гемангиома печени, фокальная нодулярная гиперплазия, цистаденома печени, цистаденокарцинома печени.

The stable tendency toward the increase in the incidence of primary hepatic and colorectal cancer observed in this country taken together with its late diagnostics and difficulty of resection dictates the necessity to widely inform gastroenterologists and health providers engaged in the primary medical aid system about specific clinical features of the most widespread types of tumours, methods for their differential diagnostics and principles of management. Advances in up-to-date visualization techniques, methods of pharmacological and surgical treatment of the tumours significantly broadened the possibilities for the achievement of complete recovery and increased the survival rate among the patients presenting with primary and secondary malignant hepatic tumours. The further improvement of the results of the management of such patients depends on timely diagnostics and knowledge of the main principles of the treatment of patients with primary hepatic and colorectal cancer. The present paper presents the overview of modern approaches to diagnostics and treatment of the most frequently encountered liver tumours.

Key words: hepatic tumour, metastases of colorectal cancer into liver, hepatocellular cancer, cholangiocellular cancer, hemangioma of the liver, focal nodular hyperplasia, hepatic cystadenoma, hepatic cystadenocarcinoma.

Проблема хирургического лечения первичных и вторичных (метастатических) опухолей печени на территории России не теряет своей актуальности в силу ряда причин:

1) увеличения заболеваемости первичным раком печени в традиционно не эндемичных для этого заболевания регионах, в том числе России;

2) увеличения заболеваемости колоректальным раком (КРР) и, соответственно, числа пациентов с метастатическим поражением печени;

3) успехов в лекарственной терапии первичного рака печени и КРР как основного по частоте метастатического поражения печени, требующего коррекции роли и места хирургических методов лечения этих опухолей в печени;

4) динамичного изменения подходов к выбору метода и объема операции на печени за счет непрерывного технологического совершенствования методов хирургического лечения опухолей печени;

5) совершенствования информационных технологий, появления эффективно работающих международных регистров, открывающих новые перспективы оценки лечения опухолей печени с позиций доказательной медицины.

Цель данной публикации — осветить современные взгляды на лечебную тактику и направления поиска эффективных путей лечения наиболее распространенных опухолей печени.

В России, как и в странах Европы и США, среди злокачественных опухолей печени преобладают метастатические, наиболее распространенными из которых являются метастазы КРР. Заболеваемость и смертность от КРР имеет традиционно более высокие показатели среди европейцев (29,6 и 12,4% соответственно) и в США (29,2 и 8,8%) по сравнению со странами Азии (12,9 и 6,6%) [1, 2]. Стабильными и мало зависимыми от региона являются эпидемиологические данные о частоте поражения печени метастазами у больных КРР, согласно которым у 25% больных на момент первичной диагностики заболевания выявляются метастазы в печени, а у 50% больных метастазы в печени выявляются в течение последующих лет [3–5]. Нерезектабельными на момент первичной диагностики оказываются 80–90% метастазов в печени [6–8].

*e-mail: efanov@ixv.ru

Проведенный в 2012 г. анализ опыта резекций печени у 13 334 пациентов из 330 центров в 58 странах, по данным международного регистра Livermetsurvey, позволил Международной группе экспертов сформулировать следующие рекомендации по обследованию больных с метастазами КРР в печени:

1) выполнение высокоразрешающих магнитно-резонансной (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ);

2) интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ);

3) МСКТ грудной клетки и малого таза для выявления экстрапеченочных метастазов;

4) позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой в качестве дополнительного метода исследования, в основном для пациентов с высоким риском наличия внепеченочных метастазов, хотя в настоящее время отсутствует доказательная база для включения этого метода исследования в качестве обязательного.

К хирургическим методам лечения метастазов КРР в печени относятся:

1) резекция печени;

2) методы локальной деструкции метастазов.

Изучается эффективность применения дистанционной ультразвуковой деструкции.

Лекарственная терапия предполагает:

1) системное применение разных режимов цитостатиков и таргетных препаратов;

2) локальную артериальную химиоперфузию;

3) химиоэмболизацию печеночной артерии.

Далее представлены последние рекомендации онкологических сообществ (NCCN, 2013 г.; ASCO, 2012 г.) и Международных экспертных групп (Livermetsurvey, 2012 г.), регламентирующих современную хирургическую тактику лечения. Обоснованность ряда позиций определялась тремя степенями (А, В, С) согласно уровням доказательности рекомендаций в медицинской литературе (SORT):

— А — рекомендации основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательствах высокого уровня;

— В — рекомендации основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательствах низкого уровня;

— С — рекомендации основаны на консенсусах, рутинной практике, мнениях, ориентированных на заболевание доказательствах, а также сериях наблюдений по изучению диагнозов, лечения, профилактики и скрининга [9].

1. Несмотря на успехи лекарственной терапии метастатического КРР основным методом лечения, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастазами КРР, остается резекция печени. Резекция печени является лучшим способом лечения при достижении сте-

пени радикальности R-0 (степень доказательности А) и сохранении 25—30% функционирующей паренхимы печени. Резекция печени позволяет достичь 20% 5-летней безрецидивной выживаемости и 43—47% 5-летней общей выживаемости [6, 10—12].

2. Резекция с паллиативной целью, т.е. с радикальностью менее чем R-0, нецелесообразна [10, 13].

3. Сочетание резекции печени с химиотерапией при метастазах КРР улучшает выживаемость (степень доказательности А).

4. Длительность предоперационной химиотерапии должна быть максимально короткой, а резекцию печени следует выполнять как можно раньше при отсутствии прогрессирования заболевания (степень доказательности В).

5. Лучшие результаты лечения обеспечивает мультидисциплинарный подход (степень доказательности В).

6. Методами, позволяющими повысить частоту достижения степени радикальности R-0, являются портоэмболизация, этапные резекции печени и радиочастотная абляция (РЧА).

7. Пациентам с нерезектабельными метастазами показана системная химиотерапия в расчете на конверсию метастатического поражения в сторону резектабельности. При позитивном ответе опухоли на лекарственную терапию и при технической возможности выполнения радикальной операции на печени последняя должна быть выполнена как можно раньше, учитывая развитие стеатогепатоза и повреждения синусоидов при применении иринотекина и оксалиплатина соответственно [14, 15].

8. При синхронных метастазах рака прямой кишки в печени разделение хирургического лечения на этапы предпочтительнее симультантных операций ввиду снижения риска осложнений (степень доказательности С).

9. Нет убедительных данных, доказывающих безопасность симультантного удаления первичной опухоли и обширных резекций печени (гемигепатэктомий и расширенных гемигепатэктомий).

10. Выполнение первым этапом удаления первичной опухоли с последующей резекцией печени не имеет преимуществ в отношении отдаленных результатов по сравнению с обратным порядком вмешательств (степень доказательности С).

11. Большинство метастазов в печени не является абсолютным противопоказанием к резекции печени, дополненной химиотерапевтическим лечением, при условии радикального (R-0) удаления метастатических очагов (степень доказательности С).

12. Если технически все метастатические очаги не могут быть удалены за одну операцию, оправданно разделение резекции печени на несколько этапов, в том числе в сочетании с РЧА.

13. Повторные операции на печени по поводу рецидива метастатического поражения не увеличи-

вают летальность и частоту осложнений и оправданы в связи с улучшением отдаленных результатов с достижением 73% общей и 22% безрецидивной 5-летней выживаемости [16].

Тактика в отношении пациентов с экстрапеченочными метастазами остается предметом обсуждения в связи с отсутствием достаточной доказательной базы, позволяющей конкретизировать показания у этой категории пациентов. Выживаемость этих пациентов после резекционных вмешательств достоверно хуже, чем у больных без экстрапеченочных метастазов [17, 18]. Тем не менее, согласно анализу результатов подобных операций, проведенных в рамках международного регистра Livermetsurvey (2012 г.) у 171 пациента с внепеченочными метастазами КРР, безрецидивная выживаемость в этой группе больных составила 26 мес, что, по мнению международных экспертов, оправдывает лечение таких пациентов при условии их строго отбора [19].

Опыт применения РЧА для лечения метастазов КРР насчитывает более 15 лет. Во многих публикациях продемонстрировано, что радикальность РЧА и резекции печени сопоставимы только при размерах метастазов, не превышающих 2–3 см. Существенным недостатком РЧА является неэффективность процедуры при контакте опухоли с крупными сосудами вследствие феномена «отвода» тепла от очага термодеструкции за счет кровотока. В связи с отсутствием контролируемых рандомизированных исследований Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2010 г. и авторы метааналитических обзоров базы данных Cochrane (2012 г.) пришли к заключению о недостаточности клинических доказательств для определения эффективности и показаний к РЧА при метастазах КРР [20, 21].

Химиотерапия — обязательный элемент лечения больных с резектабельными и нерезектабельными метастазами КРР в печени. Согласно рекомендациям международной группы экспертов, основанным на анализе данных регистра Livermetsurvey (2012 г.), основной целью химиотерапии у больных с нерезектабельными метастазами в печени является достижение резектабельности метастазов, а не полное их исчезновение. Оптимальной признана оценка ответа на химиотерапию после 4 курсов (степень доказательности В). При отсутствии эффекта (рост и появление новых метастазов) после первых 4 курсов химиотерапии или при достижении только стабилизации процесса при оценке через 4 мес рекомендуется смена препаратов 1-й линии на препараты 2-й линии. Рекомендована оценка эффекта химиотерапии каждые 2 мес (степень доказательности В). Оптимальной считается 6-месячная периоперационная химиотерапия. В качестве объективной оценки эффекта химиотерапии рекомендуется использовать шкалу RECIST (степень доказательно-

сти В). Продолжается накопление опыта применения таргетной терапии в сочетании с 2- и 3-компонентной химиотерапией, которая в настоящее время считается оптимальной (степень доказательности В). В качестве перспективных оцениваются методики региональной артериальной химиоинфузии, эмболизации печени с депонирующими химиопрепаратами микросферами, радиоэмболизация печени. Методики находятся в стадии изучения.

В Институте хирургии для лечения больных с метастазами КРР применяется весь арсенал современных хирургических методов, включающий обширные и сегментарные резекции печени, этапные резекции печени после предварительной портоэмболизации, повторные резекции печени, РЧА как самостоятельный метод лечения и в сочетании с резекцией печени, а также методы криодеструкции. При наличии показаний хирургическое лечение проводится в сочетании с периоперационной химиотерапией. Пятилетняя выживаемость после резекций печени составляет 43%, что соответствует современным результатам мультицентровых исследований.

Гепатоцеллюлярный рак. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени, составляет 80–85% всех злокачественных эпителиальных опухолей печени и среди всех злокачественных опухолей в мире занимает 5-е место по заболеваемости. Ежегодно от ГЦР умирают 500 тыс. человек.

Этиология ГЦР остается предметом изучения специалистов, но очевидно, что первичный печеночноклеточный рак почти никогда не развивается в неповрежденной печеночной ткани. Наиболее частой причиной ГЦР в мире является цирроз печени. Причинами цирроза печени как фона для развития ГЦР могут быть вирусные гепатиты В и С, алкоголь, наследственный гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатоз, первичный билиарный цирроз, дефицит α_1 -антитрипсина и др. Вирусный гепатит В является наиболее частой причиной развития ГЦР в странах Африки и Азии, вирусный гепатит С — в Японии, Европе и США. Заболевание чаще встречается у мужчин. Соотношение заболевших мужчин и женщин в среднем в мире составляет 2:1; в развивающихся странах — 2,4:1; в Швейцарии — 4:1, в Италии 5:1.

Кумулятивная 5-летняя заболеваемость ГЦР при HCV-ассоциированном циррозе составляет 17% в Европе и США и 30% — в Японии. Для гепатита В этот показатель составляет 15% в эндемичных регионах и 10% — в развитых странах. Кроме того, гепатит В может приводить к развитию ГЦР без цирроза, что повышает риск возникновения ГЦР в популяции больных гепатитом В до 25% [22].

Традиционно механизм канцерогенеза при ГЦР на фоне вирусного гепатита В объясняли хрониче-

ским воспалением, фиброзом стромы и пролиферацией гепатоцитов. Тем не менее доказано влияние на риск развития ГЦР воздействия собственно вируса и таких связанных с ним факторов, как: 1) вирусные белки, влияющие на транскрипцию, деградацию белков, апоптоз, сигнальные пути; 2) вирусная нагрузка; 3) генотип вируса В (большой риск в странах Европы и США связан с генотипом D по сравнению с А, в странах Азии — с генотипом С по сравнению с В) [23—25].

Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С развитие ГЦР, как правило, происходит на фоне HCV-ассоциированного цирроза. Годичный риск развития ГЦР у носителей HCV мал и составляет 1,2%, в то время как при циррозе — 2,5%. Ввиду отсутствия тяжелых воспалительных изменений патогенез ГЦР связывают с вирусными белками. Механизм изучается [26].

NASH/NAFLD (nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease) считается исходным состоянием для так называемых криптогенных циррозов, служащих, в свою очередь, фоном для развития ГЦР. В Японии 5-летняя заболеваемость ГЦР среди больных с NASH составила 7,6%. В США риск развития ГЦР был в 4—5 раз выше у пациентов с ИМТ 35—40 кг/м², в Швеции и в Дании — в 2—3 раза [27, 28].

Согласно последним (2013 г.) рекомендациям NCCN и AASLD (American Association for the Study of Liver Disease), пациенты с высоким риском развития ГЦР (цирроз печени различной этиологии, носители вируса гепатита В) подлежат контролю уровня альфа-фетопротеина (АФП) в крови и УЗИ каждые 6—12 мес [29]. При повышении уровня АФП или выявлении очаговых изменений в печени выполняется МСКТ с внутривенным контрастным усилением (КУ), как минимум 3-фазное, и/или МРТ с внутривенным КУ. Дальнейшая тактика определяется размером образования в печени и характером его контрастирования. При размерах образования менее 1 см рекомендуется выполнять 3-фазное МСКТ или УЗИ каждые 3—6 мес до увеличения размеров образования. При размерах образования более 1 см в группе риска достаточным для подтверждения диагноза ГЦР считается выявление классического для ГЦР изменения контрастирования опухоли в двух фазах: накопление контрастного препарата в артериальную фазу и вымывание контрастного препарата в венозную фазу [30, 31]. Если нет классического контрастирования или выявляется только один типичный для ГЦР признак контрастирования, рекомендуется провести толстоигольную биопсию образования с последующей гистологической оценкой препарата [32]. Толстоигольная биопсия обязательна независимо от характера контрастирования образования у пациентов без фонового для ГЦР заболевания печени. Возможно вы-

полнение тонкоигольной биопсии, но следует учитывать, что результат цитологического исследования во многом зависит от опыта цитолога [32]. При тонкоигольной биопсии повышается риск как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [31]. При отсутствии типичного контрастирования образования размером 1—2 см в качестве альтернативы биопсии возможно наблюдение с повторными УЗИ или МСКТ каждые 3 мес (менее предпочтительно). Если размеры такого образования превышают 2 см, биопсия обязательна.

Согласно современным руководствам, анализ крови на АФП в обязательный для подтверждения диагноза ГЦР перечень исследований не включен в силу низкой частоты повышения содержания АФП в крови до диагностически значимого уровня (400 нг/мл) у пациентов с гистологическим подтверждением ГЦР (не более 18%) [33]. Изучается эффективность определения уровня других маркеров, в частности PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence-II) или DCP (des-gamma-carboxy prothrombin), в диагностике ГЦР. В рандомизированном исследовании HALT-C показана высокая эффективность одновременного определения уровня АФП и PIVKA-II в диагностике ГЦР [34].

При подтвержденном диагнозе ГЦР для выбора метода лечения принципиально важна оценка функционального резерва печени, поскольку фоном для ГЦР, как правило, является какое-либо диффузное заболевание печени. Для этого, помимо сбора анамнеза и физикального обследования, выполняют анализы крови на билирубин, трансаминазы, щелочную фосфатазу, протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), креатинин, мочевины, альбумин. Для интегральной оценки функционального резерва у пациентов с хроническими заболеваниями печени рекомендуется использовать шкалу Child-Pugh, в том числе ее версию с учетом показателей МНО. Для пациентов, находящихся в листе ожидания, можно использовать индекс MELD, хотя его преимущество перед шкалой Child-Pugh в прогнозе выживаемости больных с циррозом печени не доказано.

У пациентов с положительными HBsAg или наличием антител к вирусу гепатита С оценивают вирусную нагрузку. При выявлении репликации вируса необходимы консультация инфекциониста и решение вопроса о назначении противовирусной терапии.

Решение вопроса о выборе метода лечения включает оценку степени местного распространения опухоли, наличия внутри- и внепеченочных метастазов опухоли, в том числе в лимфатических узлах, наличие и степень выраженности портальной гипертензии. Для стадирования ГЦР в настоящее время используют многие классификации и инте-

гральные шкалы: TNM (UICC, AJCC, 2010), классификации Okuda (1985), BCLC Group (1999, Испания) и GRETCH (1999, Франция), шкалу CLIP (1999, Италия), стадирование по JIS (2000, Япония), шкалы CUPJ (2002, КНР), LCSGJ (2003, Япония) и SLiDe (2004, Япония) [35—40].

Наиболее распространенным является стадирование опухоли по классификации TNM с учетом класса цирроза по шкале Child-Pugh. В результате стадирования заболевания все пациенты стратифицируются на 4 основные группы:

- 1) больные, которым может быть выполнена резекция или трансплантация печени;
- 2) нерезектабельные пациенты;
- 3) неоперабельные пациенты из-за тяжести сопутствующих заболеваний или степени местного распространения опухоли;
- 4) пациенты с метастазами ГЦР.

Оптимальными условиями для резекции печени являются класс А по шкале Child-Pugh и отсутствие клинических проявлений портальной гипертензии. Резекция также возможна у отдельных пациентов с циррозом класса В по шкале Child-Pugh при сохранной функции печени. Достаточным объемом остатка печени после резекции считается 20% у больных без цирроза печени и 30—40% у больных с циррозом печени класса А по шкале Child-Pugh [41]. Опыт Института хирургии показывает, что риск развития пострезекционной печеночной недостаточности минимален при объеме культи печени 30% и более у пациентов с сохраненным функциональным резервом печени, 40% и более — при наличии фонового заболевания печени [42]. При прогнозируемом малом объеме остатка печени эффективным методом увеличения объема остающегося фрагмента печени является портоэмболизация [43].

В связи с поздней диагностикой заболевания выполнение радикальной операции возможно только у 10—15% больных. Тем не менее радикальная операция, выполненная в объеме R-0, обеспечивает достоверное продление жизни пациента, в связи с чем в настоящее время не существует ограничений в размерах опухоли при определении показаний к операции. Результаты многих ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что 5-летняя выживаемость после резекции печени в среднем составляет 50% [44, 45]. Наиболее благоприятные отдаленные результаты получены при резекциях печени по поводу солитарных очагов ГЦР без сосудистой инвазии. 5-летняя выживаемость у пациентов с солитарными опухолями размером менее 5 см или числом опухолевых узлов не более 3 при максимальном размере 3 см достигает 81% [46]. Общая 5-летняя выживаемость после резекции печени у оперированных в Институте хирургии пациентов составила 42% [47].

Так называемые Миланские критерии, предполагающие наличие солитарной опухоли размером менее 5 см или нескольких (не более 3) опухолевых узлов при максимальном размере 3 см, были предложены в 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. [48] для трансплантации печени по поводу ГЦР. Четырехлетняя выживаемость при соблюдении этих критериев достигает 92%. Несмотря на почти 20-летний период существования Миланских критериев и неоднократные попытки их ревизии для расширения показаний к трансплантации печени, они остаются оптимальными с точки зрения сравнения выживаемости пациентов после трансплантации печени по поводу ГЦР и неонкологических заболеваний печени, что является критическим аргументом в отношении оценки целесообразности пересадки печени в условиях увеличивающегося дефицита трупных органов. Расширение показаний к пересадке печени возможно в рамках программ по трансплантации фрагментов печени от живых доноров, хотя нерешенной остается этическая проблема оценки выживаемости онкологического больного с точки зрения непосредственных и отдаленных рисков получения части печени от здорового донора.

Шкала MELD, предложенная в 2002 г. для оценки прогноза выживаемости пациента с терминальным заболеванием печени из листа ожидания, была модифицирована для пациентов с ГЦР в связи с более высокой летальностью больных ГЦР по сравнению с неонкологическими пациентами в период ожидания трансплантации печени. Согласно решению UNOS, пациентам с T2-критерием, определяемым как наличие солитарной опухоли размером 2—5 см или 2—3 опухолями размером не более 3 см, значение критерия MELD приравнивалось к 22. Это позволило выровнять шансы больных, включенных в лист ожидания, в связи с чем число пациентов, перенесших трансплантацию по поводу ГЦР из общего числа, находящихся в листе ожидания, за 2002—2007 гг. увеличилось с 4,6 до 26% по сравнению с предыдущими годами [49].

В связи с длительными сроками ожидания трансплантации печени для предотвращения перехода пациента в категорию «нетрансплантабельных» на фоне неизбежного прогрессирования заболевания проводится этапное лечение, целью которого является удаление опухоли или уменьшение ее размера (так называемый «мост» к трансплантации — bridge therapy). Для этого используют резекцию печени, чрескожное введение этанола в опухоль, РЧА, трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), лекарственную терапию (сорафениб) [50—53].

Локальную деструкцию (введение этанола и РЧА) можно использовать как самостоятельный метод лечения. Результаты, сопоставимые с выживаемостью после резекции печени, получены при размерах очагов, не превышающих 2—3 см [54]. Срав-

нение 5-летней выживаемости после резекции печени и РЧА при оптимальных для резекции Миланских критериях свидетельствует о худших результатах при РЧА (75,6 и 54,8% соответственно) [55].

Региональная артериальная эмболизация, в том числе с использованием химиопрепаратов (химиоэмболизация), а также радиопрепаратов (радиоэмболизация) рекомендуется у пациентов, имеющих противопоказания к резекции и трансплантации печени. Абсолютное противопоказание к артериальной эмболизации — класс С цирроза печени по шкале Child-Pugh. В качестве относительных противопоказаний рассматриваются уровень билирубина крови более 50 мкмоль/л и тромбоз воротной вены [56]. Для ТАХЭ используют доксорубин или цисплатин.

Рандомизированные исследования демонстрируют достоверные преимущества выживаемости больных, получивших комбинированное лечение. Показано, что улучшение выживаемости достигнуто при сочетании ТАХЭ с введением этанола по сравнению с ТАХЭ без введения этанола. Не получено различий в выживаемости после ТАХЭ и РЧА по сравнению с РЧА без ТАХЭ [57].

Согласно рекомендациям NCCN (2013 г.), предпочтительным методом лечения ГЦР является резекция печени. У пациентов с противопоказаниями к резекции печени или трансплантации при размерах опухоли менее 3 см целесообразно применение методов локальной деструкции, при размерах опухоли 3—5 см — комбинации методов локальной деструкции и ТАХЭ, при больших размерах опухоли — ТАХЭ и системного лечения.

В качестве наиболее перспективного препарата для системного лечения рассматривают сорафениб, представляющий собой таблетированный мультикиназный ингибитор, который тормозит пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез у широкого спектра опухолей. Его действие основано на связывании VEGF- (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF-рецепторов (Platelet-Derived Growth Factor) и Raf-киназ. Первые результаты рандомизированного контролируемого исследования (SHARP) были опубликованы в 2008 г.: сорафениб увеличил медиану выживаемости нерезектабельных больных до 10,7 мес (в плацебо-группе 7,9 мес, отношение шансов 0,69; 95% доверительный интервал 0,55—0,87; $p < 0,001$) [58]. Как было показано в последующих исследованиях, на эффективность сорафениба не оказывают влияния этиология цирроза, наличие сосудистой инвазии и внепеченочных метастазов. Препарат следует назначать с особой осторожностью пациентам с классом В цирроза печени по шкале Child-Pugh, а также при желтухе [59].

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), или периферическая холангиокарцинома,

развивается на фоне хронического воспаления, билиарного стаза из клеток протокового эпителия мелких внутрипеченочных протоков. Внутрипеченочный ХЦР — второй по частоте первичный рак печени (15—20%). В настоящее время в мире отмечается медленное увеличение заболеваемости ХЦР, что связано с увеличением заболеваемости вирусным гепатитом С. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Пик заболеваемости отмечают на 5—6-й декаде жизни. В патогенезе важную роль играет вирус гепатита С. Риск развития ХЦР на фоне HCV-ассоциированного цирроза повышается в 1000 раз. Без лечения средняя продолжительность жизни составляет 6 мес. Диагноз устанавливается на основании исключения ГЦР и метастатических опухолей (анамнез, данные лучевых методов обследования). Специфических маркеров для серологической диагностики ХЦР не существует. В серологической диагностике на вероятный диагноз ХЦР указывает повышение СЕА и СА 19-9. Окончательная диагностика — гистологическая, как правило, с применением иммуногистохимии (ИГХ). Основная панель ИГХ-маркеров включает СК7, СК19, СК20, CDX-2, TTF-1, ER, PR, BRST-2 и PSA, что позволяет исключить метастазы первичного рака толстой кишки, легких, молочных желез и простаты. Внутрипеченочный ХЦР проявляет наиболее сильное окрашивание на СК7 и СК19, отрицателен или слабopоложителен на СК20 и практически всегда отрицателен на другие маркеры.

ХЦР является более агрессивным первичным раком по сравнению с ГЦР. В 7-м пересмотре классификации TNM AJCC в 2010 г. введено отдельное от ГЦР стадирование для внутрипеченочного ХЦР. Необходимость отдельной классификации основана на различиях прогностических для выживаемости факторов, установленных на основе анализа результатов резекции печени у 598 пациентов по данным базы SEER [60]. Различия в стадирующих классификациях TNM для ГЦР и внутрипеченочного ХЦР касаются характеристики фактора Т. При ХЦР не учитываются размеры опухоли и не проводятся различия в инвазии крупных и мелких сосудов.

Обследование пациентов с внутрипеченочным ХЦР направлено на определение резектабельности опухоли, поскольку только R-0 резекция печени позволяет рассчитывать на достоверное увеличение продолжительности жизни. 5-летняя выживаемость после R-0 резекции варьирует от 20% до 43% [61—63]. По данным Института хирургии, 5-летняя выживаемость при внутрипеченочном ХЦР после резекции печени составила 23% [47]. Обследование включает МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. При вовлечении магистральных желчных протоков и механической желтухе выполняется МРХПГ. Неблагоприятными факторами прогноза при ХЦР являются наличие множественных узлов в печени, сосудистая

инвазия, крупные размеры опухоли и метастазы в лимфатических узлах [60, 64]. Наличие метастазов в лимфатических узлах снижает 5-летнюю выживаемость с 25% до 4% [60]. Для пациентов с нерезектабельным ХЦР рекомендуется системная терапия, включающая фторпиримидины и гемцитабин.

Кавернозная гемангиома. Кавернозная гемангиома (КГ) является наиболее частой доброкачественной опухолью, выявляемой приблизительно у 7% взрослых людей, чаще у женщин молодого возраста. КГ образована из сосудистых полостей разного диаметра, выстланных эндотелием с базальной мембраной с соединительнотканными перемышками разной толщины. Патогенез КГ не известен. Предположительно КГ развиваются в результате нарушения процесса ангиогенеза. Эндотелиальные клетки КГ имеют большую склонность к избыточному ангиогенезу по сравнению с эндотелиальными клетками синусоидов печени. Основными методами диагностики являются УЗИ и МСКТ/МРТ. При УЗИ КГ небольших размеров визуализируются как гиперэхогенные образования с четкими ровными контурами. Окончательным методом диагностики является МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. КГ характеризуется специфическим, свойственным только этому типу опухолей характером контрастирования от периферии опухоли к ее центру, начинающимся с заполнения контрастным препаратом сосудистых лакун по периферии опухоли в виде «языков пламени» в венозную фазу с последующим более гомогенным контрастированием опухоли и «выравниванием» ее с тканью печени по интенсивности накопления контрастного препарата в отсроченную фазу [65]. Другим характерным симптомом в семиотике КГ является наличие хорошо визуализируемой при контрастировании «гиалиновой щели» в центре образования, представленной центрально расположенной, гиподенсной по отношению к остальной части опухоли зоной гиалиноза. Абсолютное большинство гемангиом печени имеет небольшие размеры и не вызывает клинической симптоматики. Гемангиомы не имеют потенциала к озлокачествлению, в связи с чем показания к оперативному лечению определяются только появлением синдрома компрессии, обусловленного большими размерами образования и проявляющегося умеренно выраженным болевым синдромом с локализацией боли или чувства дискомфорта, как правило, в верхних отделах живота. Боль чаще провоцируется физическими нагрузками. Риск разрыва гемангиом с развитием внутрибрюшного кровотечения является тяжелым и жизнеугрожающим осложнением болезни и увеличивается при увеличении размеров гемангиом более 10 см. Крупные исследования, освещающие проблему разрыва гемангиом, отсутствуют. Согласно разрозненным данным литературы, риск разрыва гемангиом размером более 5—10 см составляет 5% [66,

67]. Летальность при этом осложнении составляет 75% [68]. До настоящего времени сохраняется неопределенность в показаниях к хирургическому лечению гемангиом печени. Институт хирургии располагает наиболее крупным в стране опытом хирургического лечения гемангиом печени. Показанием к оперативному лечению является размер гемангиомы более 10 см в сочетании с клиническими проявлениями заболевания. Резекции печени приводят к выздоровлению пациентов и улучшению качества жизни.

Гепатоцеллюлярные аденомы. Гепатоцеллюлярные аденомы обычно являются случайной находкой у здоровых молодых женщин, чаще в возрасте старше 30 лет. Фактором риска является длительный (более 5 лет) прием контрацептивных препаратов [69]. Предрасполагающими факторами являются болезни накопления гликогена, прием андрогенных и анаболических препаратов, СД, беременность, семейный полипоз [70—73].

Дифференциальная диагностика аденом с другими опухолями и опухолеподобными образованиями печени сложна и основана на характере контрастирования опухоли при МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. Для аденом характерно накопление контрастного препарата в артериальную фазу с последующим его постепенным вымыванием [65]. Дифференциальная диагностика проводится с ГЦР и фокальной нодулярной гиперплазией печени. Резекция печени показана при гистологическом подтверждении диагноза или при невозможности исключения злокачественной опухоли.

Гепатобилиарная цистаденома. В последние годы увеличилось количество больных с кистозными опухолями, среди которых наиболее часто встречается гепатобилиарная цистаденома (ГБЦА). Недостаточная информированность специалистов лучевой диагностики и хирургов об особенностях течения и дифференциальной диагностики кистозных опухолей приводит к несвоевременной постановке диагноза и нерадикальному лечению.

ГБЦА обычно выстланы слизеобразующим (овариоподобным) эпителием. ГБЦА, как правило, возникают у взрослых, чаще у женщин. ГБЦА напоминают муцинозные опухоли поджелудочной железы и яичников. ГБЦА составляют около 5% от кистозных образований печени. Около 80% ГБЦА возникают в печени, 20% — во внепеченочных желчных протоках. В литературе встречаются публикации, посвященные отдельным клиническим наблюдениям. Тем не менее в последние 3 года появляются единичные публикации, обобщающие опыт хирургического лечения 10—30 больных с цистаденомами и цистаденокарциномами печени [74, 75].

Институт хирургии располагает опытом хирургического лечения 29 больных с цистаденомами печени и 4 больных с цистаденокарциномами пече-

ни. Большинство из них прооперированы в последние 3 года. Во всех наблюдениях ГБЦА и цистаденокарциномы имели место у женщин. Дифференциальная диагностика ГБЦА проводится с непаразитарными простыми билиарными кистами печени и эхинококком печени. Ультразвуковые признаки цистаденомы печени: 1) тонкая гиперэхогенная капсула; 2) наличие гиперэхогенных перегородок (в $2/3$ наблюдений); 3) анэхогенное содержимое, 4) регистрация сосудов в капсуле и перегородках — единственный достоверный доплерографический признак (чувствительность — 100%). Отсутствие кровотока не исключает наличие кистозной опухоли (специфичность — 42%). Для цистаденокарциномы и цистаденомы характерным симптомом является расширение проксимальных к кисте участков желчных протоков («масс»-эффект) [76]. Характерный признак ГБЦА — наличие солитарной кисты, как правило, локализуемой в 4-м сегменте печени. Обнаружение такой кисты у женщины косвенно свидетельствует о высокой вероятности цистаденомы.

Цистаденокарциномы отличаются от цистаденомы наличием «плюс»-ткани в просвете кисты. У всех прооперированных в Институте хирургии пациенток с цистаденокарциномой анамнез наличия кисты в печени был длительным (более 20 лет).

Накопленный в Институте хирургии опыт позволяет считать, что при обоснованном подозрении или подтверждении диагноза цистаденомы операция должна быть выполнена в радикальном объеме, предусматривающем иссечение стенки кисты. Допустимо выполнение операции в объеме энуклеа-

ции кисты. Методы химической абляции внутренней выстилки кистозной опухоли как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с частичной резекцией стенки кисты, представляются нерадикальными и ведут к рецидиву заболевания. Обязательно интраоперационное гистологическое исследование стенки кисты. Локализация цистаденомы вблизи ворот печени повышает риск оперативного вмешательства. Обширная резекция печени является единственным методом лечения цистаденокарциномы в силу гигантских размеров кист на момент первичной диагностики, тем не менее операция по этой же причине может оказаться паллиативной. Обязательно назначение адъювантной химиотерапии в случае паллиативного вмешательства (R2).

Заключение

Прогресс современных методов визуализации и средств лечения, применяемых в хирургической гепатологии, позволили существенно расширить показания к хирургическому лечению большинства доброкачественных и злокачественных опухолей печени с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Тем не менее существует ряд нерешенных вопросов, связанных с поздней диагностикой и распространенностью опухолевого процесса. В связи с этим приобретает критическое значение информированность врачей-гастроэнтерологов, а также врачей других специальностей о современном состоянии и возможностях хирургии печени, а также особенностях течения и прогноза наиболее распространенных опухолей печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127 (12): 2893—2917.
2. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., van Cutsem E. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist* 2012; 17 (10): 1225—1239.
3. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P., Köhne C.H., Ychou M., Sobrero A., Adam R., Arvidsson D., Carrato A., Georgoulas V., Giuliano F., Glimelius B., Gollig M., Gruenberger T., Tabernero J., Wasan H., Poston G. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? Areport from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037—2045.
4. Van den Eynde M., Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: A review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56—62.
5. Poston G.J., Figueras J., Giuliano F., Nuzzo G., Sobrero A.F., Gigot J.F., Nordlinger B., Adam R., Gruenberger T., Choti M.A., Bilchik A.J., van Cutsem E.J., Chiang J.M., D'Angelica M.I. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4828—4833.
6. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42 (14): 2212—2221.
7. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C., Goldberg R.M., Mahoney M.R., Dakhil S.R., Levitt R., Rowland K., Nair S., Sargent D.J., Donohue J.H. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 36: 9243—9249.
8. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H., Amisano M., Massucco P., Sperti E., Capussotti L. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 766—770.
9. Ebell M.H., Siwek J., Weiss B.D., Woolf S.H., Susman J., Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 548—556.
10. Altendorf-Hofmann A., Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (1): 165—192.
11. Vauthey J.N., Zorzi D., Pawlik T.M. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable — does it work? *Semin Oncol* 2005; 32 (6 Suppl 9): 118—122.
12. Pozzo C., Basso M., Cassano A., Quirino M., Schinzari G., Trigila N., Vellone M., Giuliano F., Nuzzo G., Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 933—939.
13. Yoo P.S., Lopez-Soler R.I., Longo W.E., Cha C.H. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6 (3): 202—207.
14. Bilchik A.J., Poston G., Curley S.A., Strasberg S., Saltz L., Adam R., Nordlinger B., Rougier P., Rosen L.S. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005; 20 (36): 9073—9078.

15. Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.M., Kopetz S., Ribero D., Motta M., Ravarino N., Risio M., Curley S.A., Abdalla E.K., Capussotti L., Vauthey J.N. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (11): 2870–2876.
16. Andreou A., Brouquet A., Abdalla E.K., Aloia T.A., Curley S.A., Vauthey J.N. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (11): 774–782.
17. Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W., Dematteo R., Fong Y., Gonen M., Blumgart L., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (8): 2138–2146.
18. Carpizo D.R., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (9): 2411–2421.
19. Pulitanò C., Bodingbauer M., Aldrighetti L., Choti M.A., Castillo F., Schulick R.D., Gruenberger T., Pawlik T.M. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (5): 1380–1388.
20. Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzj T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 20 (3): 493–508.
21. Cirocchi R., Trastulli S., Boselli C., Montedori A., Cavaliere D., Parisi A., Noya G., Abraha I. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 13 (6): CD006317.
22. Fattovich G., Straffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 35–50.
23. Liu C.J., Kao J.H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (4): 141–145.
24. Wu B.K., Li C.C., Chen H.J., Chang J.L., Jeng K.S., Chou C.K., Hsu M.T., Tsai T.F. Blocking of G1/S transition and cell death in the regenerating liver of hepatitis B virus X protein transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340 (3): 916–928.
25. Yuen M.F., Tanaka Y., Fong D.Y., Fung J., Wong D.K., Yuen J.C., But D.Y., Chan A.O., Wong B.C., Mizokami M., Lai C.L. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular Carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 80–88.
26. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132 (7): 2557–2576.
27. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348 (17): 1625–1638.
28. Moller H., Mellemegaard A., Lindvig K., Olsen J.H. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A (3): 344–350.
29. Bruix J., Sherman N. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *AASLD Practice Guidelines*; 2010.
30. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16 (2): 343–368.
31. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Solé M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97–104.
32. Sangiovanni A., Manini M.A., Iavarone M., Romeo R., Forzenigo L.V., Fraquelli M., Massironi S., Della Corte C., Ronchi G., Rumi M.G., Biondetti P., Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59 (5): 638–644.
33. Farinati F., Marino D., De Giorgio M., Baldan A., Cantarini M., Cursaro C., Rapaccini G., Del Poggio P., Di Nolfo M.A., Benvegnù L., Zoli M., Borzio F., Bernardi M., Trevisani F. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (3): 524–532.
34. Lok A.S., Sterling R.K., Everhart J.E., Wright E.C., Hoefs J.C., Di Bisceglie A.M., Morgan T.R., Kim H.Y., Lee W.M., Bonkovsky H.L., Dienstag J.L. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138 (2): 493–502.
35. Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D., Rached A.A., Beaugrand M., Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31 (1): 133–141.
36. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28 (3): 751–755.
37. Leung T.W., Tang A.M., Zee B., Lau W.Y., Lai P.B., Leung K.L., Lau J.T., Yu S.C., Johnson P.J. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 15 (6): 1760–1769.
38. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (3): 329–338.
39. Omagari K., Honda S., Kadokawa Y., Isomoto H., Takeshima F., Hayashida K., Mizuta Y., Murata I., Kohno S. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (7): 805–811.
40. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38 (3): 207–215.
41. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., Tuorto S., Blumgart L.H., Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 (3): 325–230.
42. Назаренко Н.А. Обширные резекции печени. Автореф. ... д-ра мед. наук. М 2005: 22–26.
43. Farges O., Belghiti J., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Santoro R., Vilgrain V., Denys A., Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237 (2): 208–217.
44. Chok K.S., Ng K.K., Poon R.T., Lo C.M., Fan S.T. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96 (1): 81–87.
45. Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (1): 51–63.
46. Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., Yokoi H., Usui M., Sakurai H., Isaji S., Shiraki K., Fuke H., Uemoto S., Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247 (1): 260–266.
47. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Егоров В.И., Назаренко Н.А., Шевченко Т.А., Ионкин Д.А., Козырин И.А., Казаков И.В. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком печени. *Анналы хир гепатол* 2010; 15 (1): 43–52.
48. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693–699.
49. Ioannou G.N., Perkins J.D., Carithers R.L. Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; 134 (5): 1342–1351
50. Pompili M., Mirante V.G., Rondinara G., Fassati L.R., Piscaglia F., Agnes S., Covino M., Ravaoli M., Fagioli S., Gasbarrini G., Rapaccini G.L. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11 (9): 1117–1126.
51. Mazzaferro V., Battiston C., Perrone S., Pulvirenti A., Regalia E., Romito R., Sarli D., Schiavo M., Garbagnati F., Marchianò A., Spreafico C., Camerini T., Mariani L., Miceli R., Andreola S. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 900–909.
52. DuBay D.A., Sandroussi C., Kachura J.R., Ho C.S., Beecroft J.R., Vollmer C.M., Ghanekar A., Guba M., Cattral M.S., McGilvray I.D., Grant D.R., Greig P.D. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (1): 24–32.
53. Ravaoli M., Grazi G.L., Piscaglia F., Trevisani F., Cescon M., Ercolani G., Vivarelli M., Golfieri R., D'Errico Grigioni A., Panzini I., Morelli C., Bernardi M., Bolondi L., Pinna A.D. Liver transplantation for hepatocellular

- carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8 (12): 2547–2557.
54. Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fujishima T., Ishikawa T., Koike Y., Yoshida H., Kawabe T., Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 122–130.
 55. Huang J., Yan L., Cheng Z., Wu H., Du L., Wang J., Xu Y., Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252 (6): 903–912.
 56. Ramsey D.E., Kernagis L.Y., Soulen M.C., Geschwind J.F. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13 (9 Pt 2): 211–221.
 57. Wang W., Shi J., Xie W.F. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010; 30 (5): 741–749.
 58. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Grotten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 378–390.
 59. Yau T., Chan P., Ng K.K., Chok S.H., Cheung T.T., Fan S.T., Poon R.T. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 2009; 115 (2): 428–436.
 60. Nathan H., Aloia T.A., Vauthey J.N., Abdalla E.K., Zhu A.X., Schulick R.D., Choti M.A., Pawlik T.M. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (1): 14–22.
 61. Lang H., Sotiropoulos G.C., Sgourakis G., Schmitz K.J., Paul A., Hilgard P., Zöpf T., Trarbach T., Malagó M., Baba H.A., Broelsch C.E. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (2): 218–228.
 62. Nakagohri T., Asano T., Kinoshita H., Kenmochi T., Urashima T., Miura F., Ochiai T. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27 (3): 289–293.
 63. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., Hashimoto Y., Nakashima A., Kondo N., Sakabe R., Ohge H., Sueda T. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (3): 651–658.
 64. Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 84–96.
 65. Кармазановский Г.Г., Вилляин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М: Паганель-Бук 1997: 149–151.
 66. Creasy G., Flickinger F., Kraus R. Maternal liver hemangioma in pregnancy as an incidental finding. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 10–14.
 67. Reyes M., Monsalve V., Hepp J. A giant hepatic hemangioma and pregnancy. *Rev Chil Obstet Gynecol* 1992; 57: 359–361.
 68. Sewell J.H., Weiss K. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver. A review of the literature and presentation of illustrative case. *Arch Surg* 1961; 83: 729–733.
 69. Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2: 926–929.
 70. Choi B.Y., Nguyen M.H. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 401–412.
 71. Labrune P., Trioche P., Duvaltier I., Chevalier P., Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 276–279.
 72. Noels J.E., van Aalten S.M., van der Windt D.J., Kok N.F., de Man R.A., Terkivatan T., Ijzermans J.N. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011; 54: 553–558.
 73. Okamura Y., Maeda A., Matsunaga K., Kanemoto H., Furukawa H., Sasaki K., Yamaguchi S., Uesaka K. Hepatocellular adenoma in a male with familial adenomatous polyposis coli. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 571–574.
 74. Yu J., Wang Y., Yu X., Liang P. Hepatobiliary Mucinous Cystadenoma and Cystadenocarcinoma: Report of Six Cases and Review the Literature. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 451–455.
 75. Sang X., Sun Y., Mao Y., Yang Z., Lu X., Yang H., Xu H., Zhong S., Huang J. Hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: a report of 33 cases. *Liver Int* 2011; 31 (9): 1337–1344.
 76. Kim J.Y., Kim S.H., Eun H.V., Lee M.W., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I. Differentiation between biliary cystic neoplasms and simple cysts of the liver: Accuracy of CT. *Am J Roentgenol* 2010; 195 (5): 1142–1148.

Побочное действие лекарственных средств на печень

Д.м.н., проф. К.Г. ГУРЕВИЧ^{1*}, Ю.Б. БЕЛОУСОВ²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Side effects of pharmaceutical products in the liver

K.G. GUREVICH¹, YU.B. BELOUSOV²

¹State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry; ²State budgetary educational institution of higher professional education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Russian Health Ministry, Moscow

Проанализированы частые, имеющие существенное клиническое значение побочные эффекты лекарственных средств на печень. Предложен алгоритм врачебных действий при выявлении побочных эффектов.

Ключевые слова: печень, побочное действие лекарственных средств.

This paper was designed to report the results of analysis of the clinically significant side effects of pharmaceutical products in the liver. The algorithm of practical medical activities to cope with the adverse reactions is proposed.

Key words: liver, side effects of pharmaceutical products.

Наиболее часто нежелательные реакции органов желудочно-кишечного тракта в ответ на лекарственную терапию развиваются со стороны печени. Это связано как с прямым повреждающим действием лекарственных веществ (ЛВ) или их метаболитов на печень (из-за того, что большинство ЛВ метаболизируются печенью), так и с опосредованным повреждением органа, например при развитии реакций гиперчувствительности [1].

При госпитализации пациентов старше 40 лет до 5% случаев желтухи (табл. 1) и 25% случаев печеночной недостаточности связаны с гепатотоксическим действием ЛВ. Различают гепатотоксические препараты прямого (алкоголь, парацетамол) и непрямого действия (антиметаболиты, тетрациклины, анаболики), которые влияют на гепатоциты через процессы регуляции, метаболизма и др. Также токсическое воздействие ЛВ на печень может быть связано с реакциями идиосинкразий, которые обусловлены длительностью терапии, превышением терапевтических доз, индивидуальной непереносимостью ЛВ [2].

Перечень препаратов, вызывающих поражение печени, в 2010 г. насчитывал около 1000 наименований. Чаще лекарственные поражения печени встречаются у женщин, во время беременности, у новорожденных и пожилых. Заболевания почек и некоторые системные заболевания повышают вероятность развития токсических поражений печени при лекарственной терапии [3, 4].

Диагностика лекарственного поражения печени (ЛПП) может представлять определенные трудности. Это связано с отсутствием специфических кли-

нических и морфологических признаков, указывающих на лекарственную этиологию поражения печени, а также четкой зависимости доза—ответ (за исключением отдельных лекарственных средств, например, парацетамола). Кроме того, под влиянием одного лекарственного препарата могут возникать разные клинические и морфологические варианты поражения печени. Лабораторно ЛПП подтверждается повышением аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 3 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 2 раза или общего билирубина более чем в 2 раза в сочетании с повышением АлАТ или ЩФ [5].

ЛПП при применении традиционных ЛВ

Термин «галотановая печень» стал нарицательным. ЛПП чаще возникают при энтеральном применении ЛВ, что связано с особенностями кровоснабжения печеночной ткани и метаболизма в ней лекарственных препаратов [1].

Клинические и морфологические варианты лекарственного повреждения печени разнообразны — от незначительного повышения активности аминотрансфераз до фульминантного гепатита и цирроза [6].

Острый гепатоз и некроз гепатоцитов может развиваться под влиянием амфотерицина, кетоконазола, многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), галотана, изониазида, фенитоина. Хронический гепатоз могут вызывать ирони-

*e-mail: kzurevich@mail.ru

Таблица 1. ЛВ, вызывающие развитие желтух

ЛВ	Механизм развития
Галотан, ингибиторы моноаминоксидазы, изониазид	Гепатит
Допегит	Гепатит или гемолиз
Хлорпромазин, фенитиазиды, имипрамин, амитриптилин, иприндол, бензодиазепины, фенилбутазон, индометацин, римфапацин, этамбутол, пиразинамид, эритромицин, ампициллин, сульфаниламиды, нитрофураны, хлорпропамид, толбутамид	Холестаз и гепатит
Тетрациклины	Гепатотоксичность
Контрацептивы	Холестаз
Метотрексат	Цирроз
Оксифенитиазин	Хронический активный гепатит
Пенициллин, цефалоспорины, инсулин, хлорпропамид	Гемолиз

Таблица 2. Побочное действие ЛВ на печень [1]

Тип реакции	ЛВ
Хронический гепатит	Ацетаминофен, тетрациклины, ацетилсалициловая кислота
Хронический активный гепатит	Допегит, сульфаниламиды, нитрофураны, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, изониазид
Холестаз	Метилпрогестерон, хлорпромазин, тиоурацил, парааминосальциловая кислота (ПАСК)
Гранулематозный гепатит	Фенилбутазон, сульфаниламиды, аллопуринол, дилантин, гидралазин, галотан, допегит, прокаинамид
Факультативный гепатит	Ацетаминофен, рифампицин+изониазид
Тромбоз печеночных вен	Контрацептивы
<i>Pelants hepatica</i>	Анаболические стероиды, контрацептивы
Острая интермиттирующая порфирия	Барбитураты
Холестаз	Клофибрат
Цирроз	Оральные гипогликемические средства, алкоголь
Формирование опухоли	Контрацептивы, анаболические стероиды

азид, галотан, метилдопа, диклофенак. Холестаз иногда наблюдается при применении эстрогенов, ко-амоксиклава, пироксикама, анаболических стероидов, псевдохолестиаз — цефтриаксона, фиброз печени — метотрексата, передозировке витамина А.

При лечении НПВС могут развиваться разные формы поражения печени (холангиолитический и паренхиматозный гепатит) разной степени тяжести: от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до тяжелого летального токсического гепатита [7, 8].

Наиболее часто встречаются поражения печени при применении фенилбутазона (особенно в больших дозах), индометацина и ацетилсалициловой кислоты (в первую очередь у детей). Из новых средств большей гепатотоксичностью обладают фепразон (1 случай на 11 300 больных), сулиндак, бенноксапрофен, фенклофенак (1 случай на 34 000—69 000 пациентов), флурбипрофен, диклофенак, азапропазон, дифлунисал (1 случай на 10 000—21 800 пациентов), пироксикам (1 случай на 760 000 больных). Для профилактики необратимых поражений печени рекомендуется при длительном лечении ревматоидного артрита исследовать в динамике уровень ЩФ и острофазовых белков [1—3].

Гепатотоксическим действием потенциально обладают фторхинолоны и макролиды.

Как и все другие лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, ингибиторы ГМГ-КоА-

редуктазы могут оказывать неблагоприятное воздействие на ее функцию, в частности, вызывать холестатические изменения или повышение активности аминотрансфераз. Критерием гепатотоксичности принято считать повышение активности аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем при двух измерениях подряд. В большинстве случаев эти нарушения возникают в первые три месяца лечения [4].

Антагонисты H_2 -рецепторов обладают потенциальным гепатотоксическим действием. Один из препаратов данной группы (оксметидин) был снят с производства из-за наличия выраженных гепатотоксических эффектов. В настоящее время аналогичный вопрос рассматривается относительно другого H_2 -блокатора эбротидина. Другие антагонисты H_2 -рецепторов достаточно редко вызывают гепатотоксические эффекты. Так, при применении циметидина лишь в 1 случае из 300—600 тыс. зарегистрировано влияние на уровень печеночных ферментов. Следует иметь в виду влияние H_2 -блокаторов на печеночный метаболизм: препараты ингибируют систему цитохрома P-450, что может замедлять метаболизм многих ЛВ, повышать их токсичность [9].

Основные побочные действия ЛВ на печень представлены в табл. 2, наиболее значимые гепатотоксические препараты — в табл. 3.

Таблица 3. ЛВ, гепатотоксические свойства которых доказаны и значимы в клинической практике [1]

ЛВ	Частота встречаемости побочных эффектов	Механизм	Примечание
НПВС:			
ацетилсалициловая кислота	0,1—0,5%	Диффузная дегенерация клеток печени, гепатоз обусловлены метаболитами	Вероятность развития повышается: — при концентрации препарата в плазме крови более 250 мг/л; — у молодых пациентов с артритом, системной красной волчанкой (СКВ), ревматизмом, гипоальбуминемией; — у детей
диклофенак	180 смертельных случаев, зарегистрированных в США	Острый некроз печени, хронический гепатоз, идиосинкразия	Вероятность повышается: — у женщин с остеоартритом; — при регулярном приеме препарата не менее 6 мес; — при невирусных поражениях печени
ибупрофен	Редко	Гепатоцеллюлярная токсичность, идиосинкразия	Поражения печени при дозе препарата менее 600 мг/сут не отмечались
парацетамол	В зависимости от дозы	Холестатический гепатоз, некроз печени, появление токсических метаболитов при передозировке	Поражение печени у взрослых отмечено при суточной дозе более 10 г
фенилбутазон	0,25%	Гранулематозный гепатоз, некрозы с холестазом или стеатозом печени, аллергическая гепатотоксичность	В 50% случаев наблюдаются аллергические реакции, летальный исход наблюдается в 12% случаев
Антиаритмики:			
амиодарон	Редко — гепатит, часто — гепатомегалия	Гепатомегалия, фиброз, цирроз, печеночная недостаточность, симптомы, похожие на алкогольный гепатит	Наблюдается резкое повышение аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови. Часто отмечаются: периферическая нейропатия, синеватый цвет кожи, изменения функции щитовидной железы через 4—6 мес терапии. В тяжелых случаях наблюдаются желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия
хинидин	Редко	Гранулематозный гепатит, холестатическое поражение печени	Наблюдается гепатит вместе с высокой температурой, крапивницей, тромбоцитопенией через 6—12 сут после начала терапии
Антибиотики:			
цефалоспорины	1—10%	Легкие гепатотоксические эффекты	Наблюдается преходящее повышение трансаминаз и ЩФ крови, иногда — удлинение протромбинового времени
эритромицин	10—30% гепатотоксичность, 1—2% желтуха	Смешанная цитотоксически-холестатическая желтуха, поражение желчных протоков, идиосинкразия	Желтуха чаще наблюдается у взрослых, обычно сопровождается анорексией, тошнотой, лихорадкой. Часто отмечается эозинофилия
хинолоны	Редко	Холестатическая желтуха, гепатит	Печеночная дисфункция при применении бензилпенициллина отмечается только у лиц с аллергическими заболеваниями, ампициллина, амоксициллина — с повышенными показателями трансаминаз крови. Чаще желтуха развивается у пожилых. В отдельных случаях β-лактамы антибиотики могут вызывать холестаза
пенициллины	Бензилпенициллин — редко	Холестатическая желтуха	
сульфаниламиды	0,5—1% холестатическая желтуха	Подострые некрозы печени, цирроз, гранулемы, воспалительные инфильтраты, хронически активный гепатит, идиосинкразия	Симптомы обычно появляются внезапно на 5—14-е сутки терапии (лихорадка, анорексия, тошнота, темная моча, гепатомегалия, поражение костного мозга и печени). Риск выше у лиц с медленным ацелированием
тетрациклины	Редко	Микровезикулярный стеатоз, гепатотоксичность	Риск повышается: — при дозе более 1,5 г/сут внутривенно; — во время беременности и лактации; — при почечной недостаточности. Проявления — головная боль, шок, геморрагии
Противодиабетические средства:			
производные сульфонилмочевины	Отдельные случаи	Гепатит, холестаза, гранулемы	—

Таблица 4. Лекарственные растения с потенциальной гепатопротективной активностью

Растение	Применение	Исследование	Действующее вещество	Примечание
Зеленый чай (<i>Camelia sinensis</i>)	Отравления гепатотропными ядами	Нерепрезентативные клинические исследования и эксперименты на животных	Алкалоиды (кофеин и др.), полифенолы	Увеличивает активность глюкоронидазии, фаза II метаболизма ксенобиотиков
	В качестве антиоксиданта	Эксперименты на животных		
	Вирусный гепатит	Нерепрезентативные клинические исследования		
	Детоксикация	Эксперименты <i>in vitro</i>		
Имбирь (<i>Curcuma longa</i>)	Профилактика рака печени	Эксперименты на животных	Куркумин (0,3–5,4% в экстрактах), тумерон, атлантон	Клинически активность не подтверждена
	Отравление гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и <i>in vitro</i>		
Лакричник, солодка (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и нерепрезентативные клинические исследования	Глициновая кислота, флавоноиды, кумарины, фитостеролы	В больших дозах вызывает синдром псевдоповышения альдостерона (артериальная гипертензия, задержка натрия и воды почками). Активирует фазу I печеночного метаболизма за счет воздействия на цитохром P-450
	Вирусные гепатиты	Эксперименты на животных		
Пирориза (<i>Picrorhiza kurroa</i>)	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и <i>in vitro</i>	Пикрозидин, куткин	Токсическая доза превосходит терапевтическую не менее чем в 10 раз
	Вирусные гепатиты	Эксперименты <i>in vitro</i> и клиническое исследование у 15 пациентов		
Расторопша, молочный чертополох (<i>Silybum marianum</i>)	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных	Сибиллин (в стандартизованных экстрактах 70–80%), силимарин (не растворим в воде), силидианин, силичристин	Наиболее изученное растение, имеется более 450 публикаций. Несмотря на это, доказательства эффективности носят предварительный характер
	Отравления грибами	Клиническое исследование на 18 пациентах		
	Гепатопротекция после приема алкоголя	Неконтролируемое клиническое исследование		
	Нормализация уровня ферментов печени при хроническом гепатите	Клинические исследования с 20 и 36 пациентами		
	Алкогольный гепатит	116 пациентов с морфологической верификацией диагноза		
Цирроз печени	Клиническое исследование на 170 пациентах			

Один препарат способен вызвать несколько видов ЛПП. Так, под влиянием допамина возможно развитие фульминантного гепатита и хронического активного гепатита.

Гепатотоксическое действие лекарственных средств растительного происхождения

Средства растительного происхождения также достаточно часто оказывают побочные воздействия на печень, которые могут носить и позитивный характер. Например, идея использовать некоторые растения как источник антиоксидантов и флавоноидов в качестве гепатопротекторов является достаточно старой. Однако до настоящего времени метаанализ не подтвердил подобных эффектов ни у одного из растений [10]. Имеются отдельные клинические сообщения о применении тех или иных фитопрепаратов при заболеваниях печени. Они сумми-

рованы в обзоре, состоящем из двух частей [11, 12]. Перечень таких лекарственных растений с потенциальной гепатопротективной активностью представлен в табл. 4.

Результаты экспериментов на животных, *in vitro* и нерепрезентативных клинических исследований показали, что зеленый чай может обладать гепатопротективными свойствами при отравлении гепатотропными ядами. Также зеленый чай усиливает фазу II метаболизма ксенобиотиков в печени, что может способствовать их более быстрому выведению из организма [12]. В предклинических исследованиях показано наличие у веществ, содержащихся в шалфее, гепатопротективной активности [13].

Гепатотоксическое воздействие фитопрепаратов не является частым осложнением. По данным мониторинга, проведенного в США, частота встречаемости данного осложнения составляет

Таблица 5. Побочные эффекты растений на печень [16]

Растение	Побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист (<i>Cassia angustifolia</i>)	Гепатит	Сенозид
Валериана (<i>Valeriana officinalis</i>)	Гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник (<i>Teucrium chamaedrys</i>)	Гепатит, некроз печени	Флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаун (<i>Lycopodium serratum</i>)	Гепатит	Не известно
Зеленый чай (<i>Camelia sinensis</i>)	Гепатит	Катехин
Кава-кава (<i>Piper methysticum</i>)	Гепатит с последующим развитием цирроза печени и печеночной недостаточности	Не известно
Карликовый дуб (<i>Larrea tridentate</i>)	Гепатит	Органические кислоты
Комбуча (чайный гриб)	Гепатит	Не известно
Мелисса болотная (<i>Melissa pulegioides</i>)	Некроз печени	Пулегон
Мята болотная (<i>Labiateae spp.</i>)	Некроз печени	Пулегон
Окопник лекарственный (<i>Symphytum officinale</i>)	Печеночный веноокклюзивный синдром, аденома печени. Возможно развитие цирроза печени	Алкалоиды пиррлизидина
Омела (<i>Viscum album</i>)	Гепатит	Не известно
Сассафрас (<i>Sassafras albidum</i>)	Гепатит, рак печени	Сарфрол
Стеблелист (<i>Cemicifuga racemosa</i>)	Гепатит, гепатотоксичность	Не известно
Хамелеон белый (<i>Attractylis gummifera</i>)	Гепатит	Гуммиферин, атрактилат калия
Чистотел (<i>Chelidonium majus</i>)	Гепатит	Не известно
Шлемник (<i>Scutellara lateriflora</i>)	Некроз печени	Гликозиды

1:10 000—1:100 000 случаев [14]. Обычно гепатотоксическое воздействие фитопрепаратов сопряжено с развитием воспалительных процессов в печени, в которые вовлекаются все типы клеток. Для данного процесса характерно длительное течение, сохраняющееся и после отмены соответствующих препаратов. Возможно, это связано с вовлечением иммунных механизмов.

Частота встречаемости гепатотоксических эффектов лекарственных растений различна. Растения, наиболее часто вызывающие поражения печени, представлены в **табл. 5**. Обычно в клинической практике наиболее ранним маркером гепатотоксического действия фитопрепаратов является повышение уровня печеночных ферментов в крови [15].

Сообщается, что ива имеет свойства гепатотоксичности [17].

Кава обладает гепатотоксическим действием. Ее длительное применение может приводить к развитию гепатита, а в дальнейшем — цирроза печени и печеночной недостаточности [18]. Не следует употреблять каву лицам, имеющим заболевания печени. В США описаны 11 случаев развития токсического гепатита при употреблении кавы [19].

На основании анализа клинического применения мать-и-мачехи было сделано заключение, что данное растение не является безопасным при пероральном приеме [20]. Ее алкалоиды обладают канцерогенным и гепатотоксическим действием. Употребление мать-и-мачехи может привести к развитию гепатитов и некрозов печени [21].

Магнолия может вызывать развитие гепатитов [22].

Окопник исключен из списка лекарственных растений, разрешенных для внутреннего применения в медицине ряда стран (Германии, Франции, Великобритании и др.), в связи с небезопасным влиянием на печень и потенциальной канцерогенностью. Его гепатотоксические эффекты достоверно подтверждены [23].

Описаны случаи гепатотоксического действия александрийского листа. При его длительном применении повышается уровень печеночных ферментов в крови. Александрийский лист противопоказан лицам с заболеваниями печени [24].

Ряд авторов [25] сомневаются в наличии гепатотоксичных эффектов у экстрактов эхинацеи. Однако рекомендуется не сочетать экстракты эхинацеи с лекарственными препаратами, оказывающими побочное действие на функции печени, например кетоназолом, лефлуномидом, метотрексатом, изо니아зидом и др. [26].

Достаточно часто лекарственные растения воздействуют на печень, изменяя метаболизм других лекарственных средств. Подобные взаимодействия не всегда безопасны [27]. В **табл. 6** представлены данные о влиянии препаратов растительного происхождения на печеночный метаболизм, из которых следует, что спектр лекарственных взаимодействий фитопрепаратов широк и приводит к снижению профиля терапевтической безопасности других лекарственных средств [28].

Таблица 6. Влияние лекарственных растений на активность ферментов печени

Растение	На что влияет	Результат влияния	Лекарственные взаимодействия	Результат взаимодействия
Гинкго (<i>Ginkgo biloba</i>) [29]	CYP2C19, CYP3A2, CYP3A4	Активация или снижение активности	Дигоксин, омепразол, тразодон, варфарин, дигоксин	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Горький (испанский) апельсин, померанец (<i>Citrus aurantium</i>) [30]	CYP3A4	Ингибирование	Индинавир, декстрометорфан фелодипин	Повышение концентрации лекарственных средств в крови, снижение профиля терапевтической безопасности
Грейпфрут [31]	CYP3A4	Ингибирование	Кофеин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, саквинавир, терфенадин, цизаприд, фелодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолдипин	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Дягиль, лудник (<i>Angelica dahurica</i>) [32]	CYP2E1, возможно CYP2E и CYP3A	Ингибирование	Толбутамид	Снижение клиренса
Женьшень (<i>Panax ginseng</i>) [33]	Цитохром P-450, изоформа неизвестна	Активация или снижение активности	Алкоголь, варфарин, дигоксин, фенелзин, женские половые гормоны, противогриппозная вакцина, литий	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>) [34]	P-гликопротеин	Конкурентное связывание, индукция активности	Верапамил, циклоспорин, дигоксин, индинавир	Снижение концентрации лекарственных веществ, ускорение их элиминации
	CYP3A4	Индукция	Симвастатин, аторвастатин, карбамазепин,	Снижение концентрации лекарственных веществ
	Другие изоформы цитохрома P-450	Возможно, индукция	Тобутамин, варфарин	Снижение терапевтической эффективности
Зеленый чай (<i>Camelia sinensis</i>) [35]	Глюкоронидаза	Активация	Не известны	Не изучен
Лакричник, солодка (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) [36]	Цитохром P-450, возможно CYP3A4	Активация или ингибирование	Толбутамид	Не изучен
Перец (<i>Piper nigrum et longum</i>) [37]	CYP1A1, CYP1A2 или CYP2D6	Ингибирование	Пропранолол, теофиллин	Увеличение концентрации лекарственных средств
Расторопша (<i>Silybum marianum</i>) [38]	CYP3A4 и CYP2C9, возможно CYP2E1, CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6	Ингибирование	Эритромицин, тестостерон, мефенитоин	Не известен
Чеснок (<i>Allium sativum</i>) [39]	Не известно, возможно CYP2D6	Не известен	Декстрометорфан, саквинавир, варфарин, хлорпропамид, парацетамол	Изменение концентрации препаратов, снижение эффективности терапии
Шалфей многокорневишный (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) [40]	Не известно, возможно CYP2C9, CYP1A2 или CYP3A4	Возможно, ингибирование	Варфарин	Увеличение концентрации препарата, повышение риска развития кровотечений

ЛПП являются серьезной проблемой практического здравоохранения. Фактически врачи всех специальностей могут столкнуться с подобным осложнением применения ЛВ, что должно стимулировать определенную настороженность медицинского пер-

сонала. В ряде случаев для их лечения достаточно отменить препарат или снизить его дозу. Имеются сообщения об эффективности применения гепатопротекторов. Однако методы профилактики ЛПП, к сожалению, не разработаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М: Ремедиум 2006; 807.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология 2011; 13 (2): 54—58.
3. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени. СПб: ВМедА 2002; 215.
4. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии и возможность ее коррекции. Фарматека 2012; 8: 37—44.
5. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология 2007; 9 (1): 16—21.
6. Васильев А.П., Ивлев А.С., Родин Ю.А. Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов. Рос журн гастроэнтерол и гепатол 1993; 3 (1): 56—60.
7. Полунина Т.Е., Васильев А.В., Фомичев В.И. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. Тер архив 1994; 5: 79—80.
8. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность ОТС анальгетиков-антипиретиков для приема внутрь. Кач клин практ 2002; 4: 103—107.
9. Grattagliano I., Bonfrate L., Diogo C.V., Wang H.H., Wang D., Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury. World Gastroenterol 2009; 15 (39): 4865—4876.
10. Мараховский Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов. Рецепт 2005; 1: 42—50.
11. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. Altern Med Rev 1998; 3 (6): 410—421.
12. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 2. Altern Med Rev 1999; 4 (3): 178—189.
13. Hu Z., Yang X., Ho P.C.L., Chan S.Y., Heng P.W.S., Chan E., Duan W., Koh H.L., Zhou S. Herb-drug interactions. Drugs 2005; 66 (9): 1239—1282.
14. Hampson J.P., Harvey J.N. Postmarketing surveillance and black box warnings. JAMA 2002; 288: 956.
15. Willett K.L., Roth R.A., Walker L. Workshop overview: Hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. Toxicol Sci 2004; 79 (1): 4—9.
16. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. Med J Aust 2002; 177 (8): 440—443.
17. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. J Clin Pharm Ther 2002; 27 (6): 391—401.
18. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, st. John's wort, ginseng, Echinacea, saw palmetto and kava. Ann Int Med 2002; 136: 42—53.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products — United States, Germany, and Switzerland, 1999—2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (47): 1065—1067.
20. Klepser T.B., Klepser M.E. Unsafe and potentially safe herbal therapies. Am J Health Syst Pharm 1999; 56 (2): 125—138.
21. Hirano I., Mori H., Culvenor C.C. Carcinogenic activity of coltsfoot, Tussilago farfara. Gann 1976; 67 (1): 125—129.
22. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. Med J Aust 2002; 177 (8): 440—443.
23. Stickle F., Seitz H.K. The efficacy and safety of comfrey. Public Health Nutr 2000; 3 (4A): 501—508.
24. Stickle F., Seitz H.K., Hahn E.G., Schuppan D. Liver toxicity of drugs of plant origin. Z Gastroenterol 2001; 39 (3): 225—232, 234—237.
25. Ang-Lee M.K., Moss J., Yuan C.S. Herbal medicines and perioperative care. JAMA 2001; 286 (2): 208—216.
26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing of known or potential drug-herb interactions. Arch Int Med 1998; 158 (20): 2200—2211.
27. Dara L., Hewett J., Lim J.K. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. World J Gastroenterol 2008; 14 (45): 6999—7004.
28. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Безопасность некоторых препаратов растительного происхождения. Фарматека 2006; 9: 65—70.
29. Sierpina V.S., Wollschlaeger B., Blumenthal M. Ginkgo biloba. Am Fam Physician 2003; 68 (5): 923—926.
30. Fugh-Berman A., Myers A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229: 698—704.
31. Уйскалова Е.А. Взаимодействие лекарственных средств с грейпфрутовым соком. Фарматека 2001; 8: 58—62.
32. Ishihara K., Kushida H., Yuzurihara M. Interaction of drugs and Chinese herb. J Pharmacol Pharmacol 2000; 52 (8): 1023—1029.
33. Coon J.T., Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. Drug Saf 2002; 25 (5): 323—344.
34. Mannel M. Drugs interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. Drug Saf 2004; 27 (11): 773—797.
35. Bu-Abbas A., Clifford M.N., Ioannides C., Walker R. Stimulation of rat hepatic UDP-glucuronosyl transferase activity following treatment with green tea. Food Chem Toxicol 1995; 33 (1): 27—30.
36. Nishimura N., Naora K., Hirano H. Effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in rats. J Pharm Pharmacol 1998; 50 (2): 231—236.
37. Bano G., Raina R.K., Zutshi U., Bedi K.L., Johri R.K., Sharma S.C. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41 (6): 615—617.
38. Sridar C., Goosen T.C., Kent U.M., Williams J.A., Hollenberg P.F. Silybin inactivates cytochromes P 450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Drug Metab Dispos 2004; 32 (6): 587—594.
39. Gurley B.J., Garder S.F., Hubbard M.A. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther 2002; 72 (3): 276—287.
40. Cheng T.O. Warfarin danshen interaction. Ann Thorac Surg 1997; 67 (3): 894.

Эффективность гепатотропного препарата Прогепар при лечении хронических заболеваний печени

Д.м.н., член-корр. РАМН, проф. И.В. МАЕВ, к.м.н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА*

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

The effectiveness of the hepatotropic agent Prohepar and its application for the treatment of chronic liver diseases

I.V. MAEV, E.S. V'YUCHNOVA

State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry

Рассмотрены основные патогенетические механизмы токсико-метаболических хронических болезней печени. Изложен механизм действия основных групп гепатотропных препаратов, показания к их назначению и более детально представлен новый комплексный препарат гепатопротекторного действия — Прогепар, оказывающий влияние на метаболические процессы в печени и обеспечивающий высокий клинический эффект при лечении пациентов с хроническими болезнями печени. Представлены данные открытого контролируемого нерандомизированного клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и переносимости Прогепара у пациентов с повышенными уровнями аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы на фоне хронических болезней печени. В ходе исследования у пациентов, принимавших Прогепар, отмечалось более достоверное по сравнению с контрольной группой восстановление анализируемых показателей нарушения функции печени, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве патогенетического средства при комбинированной терапии хронических болезней печени.

Ключевые слова: хронические болезни печени, гепатопротекторы, Прогепар.

The present article is focused on the principal pathogenetic mechanisms underlying toxico-metabolic chronic liver diseases. The mechanisms of action of the main groups of hepatotropic preparations are considered in conjunction with the indications for their prescription with special reference to the new composite hepatoprotective agent Prohepar that influences the metabolic processes in the liver and produces the well-apparent clinical effect in the patients presenting with chronic hepatic pathology. The results of an open controlled non-randomized clinical study are presented. The objective of this study was to estimate the effectiveness and tolerability of Prohepar therapy in the patients exhibiting the enhanced levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the presence of a chronic liver disease. The patients treated with Prohepar experienced a more apparent restoration of the affected parameters of the liver function. This observation gives reason to recommend Prohepar for the inclusion into combined pathogenetic therapy of chronic hepatic pathology.

Key words: chronic liver diseases, hepatoprotectors, Prohepar.

Несмотря на достижения последних лет в области клинической фармакологии этиотропной терапии хронических болезней печени (ХБП), выбор тактики лечения для таких больных является трудной задачей. При невозможности (наличии противопоказаний, непереносимости лекарственных средств, отказе пациента) проведения этиотропного лечения или при недостаточной его эффективности, а также при отсутствии утвержденных стандартов/алгоритмов терапии ХБП сложность выбора необходимых по эффективности и доказательности лекарственных мероприятий значительно увеличивается. Однако на фоне улучшения качества диагностики ХБП, выделения самостоятельной нозологической формы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), повышения информированности врачей о важности наблюдения за маркерами поражения клеток печени в группах риска отмечается увеличение числа пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Все эти моменты обуславливают актуальность проблемы

в выборе терапии ХБП и значимость патогенетической направленности в лечении.

Среди ХБП отдельного внимания заслуживают состояния, развивающиеся вследствие метаболической манифестации при алкогольной или лекарственной интоксикации, нарушениях жирового или углеводного обмена. По данным эпидемиологических наблюдений, метаболические заболевания печени имеют высокую распространенность и без коррекции обменных и воспалительных процессов в ткани печени являются причиной развития тяжелого фиброза — цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Сохраняет высокие показатели распространенность алкогольной болезни печени (АБП), на долю которой приходится до 24% случаев [2]. По официальным данным, в 2009 г. в России насчитывалось около 10 млн больных алкоголизмом [3]. НАЖБП встречается в популяции у 20—40% на-

*e-mail: es.vyuchnova@gmail.com

селения, среди них в 15—20% случаев при морфологическом исследовании выявляются признаки фиброза ткани печени II—IV степени [4, 5]. В России, по данным эпидемиологического исследования DIREG (2007 г.), НАЖБП выявлена у 27% пациентов, посещающих терапевта [6]. При этом НАСГ развивается у 2—4% больных НАЖБП [7]. На фоне бесконтрольного использования населением лекарственных препаратов и биологически активных добавок продолжается увеличение количества лиц с лекарственными поражениями печени, являющимися причиной развития гепатита у 40% лиц старше 40 лет [8]. Нет эпидемиологических данных, однако довольно часто на приеме у врачей встречаются пациенты с сочетанным поражением ткани печени.

Наиболее частым первичным клинико-морфологическим проявлением таких токсико-метаболических заболеваний печени является формирование жировой дистрофии печени (ЖДП) как отражение нарушения липидного обмена в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие токсических продуктов. Формирование ЖДП при ожирении, особенно висцеральном, а также в результате токсического действия этанола приводит к тому, что в печени нарушается обмен липидов, что сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот, снижением скорости β -окисления последних в митохондриях, повышением продукции триглицеридов (ТГ), холестерина. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям, теряя защитные свойства [9, 10]. Алкоголь и другие токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических метаболитов. ЖДП, по своему течению доброкачественный патологический процесс, при потенцировании воздействия провоцирующих факторов становится причиной развития воспалительно-дистрофических изменений гепатоцитов с формированием гепатита разной степени активности и фиброза печени, характерной клинической особенностью которых является бессимптомное течение.

В процессе активации окислительных реакций отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины 6 и 8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках. Так, при алкогольных поражениях печени наблюдаются расстройства метаболизма витаминов (снижение содержания витаминов группы В, жирорастворимых

витаминов), микроэлементов и увеличение перекисидации липидов, сопровождающееся накоплением продуктов ПОЛ и снижением синтеза глутатиона, что приводит к преобладанию процессов свободно-радикального окисления над активностью антиоксидантных систем. У пациентов с длительным и высоким по силе воздействием токсико-метаболическим процессом повышаются проницаемость кишечной стенки и выработка провоспалительных цитокинов, усиливаются проявления эндотоксемии [11, 12]. Оксидативный стресс, в свою очередь, активизирует транскрипционный фактор, или ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать также прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [10, 12]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активизирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез—фибролиз с активацией фиброгенеза [11]. Из этого следует, что продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF- α , интерлейкин 6 служат активаторами стеллатных клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительно текущем процессе — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

При отсутствии так называемого самоизлечения от ЖДП, возможного только на фоне изменения образа жизни и питания, отмены или уменьшения силы воздействия повреждающего ткань печени внешнего и внутреннего агента, неизбежно происходят декомпенсация воспаления и нарушения функции гепатоцитов, диагностика которых возможна при полноценном первичном лабораторном и инструментальном (ультразвуковом) исследованиях. Только при создании полной программы с использованием комплекса лечебных мероприятий, непосредственно направленных на патологический агент, усиление защитных свойств элементов клеток печени и предотвращение прогрессирования механизмов повреждения, можно восстановить морфофункциональные показатели, характеризующие нормальную деятельность клеток печени.

Влияние на механизмы патогенеза возможно через препараты, обладающие гепатотропным действием, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению разных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к разным патогенным воздействиям [8, 13, 14]. При поиске в Medline общей характеристики этой группы мы не найдем, однако имеется достаточно информации по отдельным препаратам гепатопротекторов с указанием на их высокую клиническую эффективность, богатый опыт применения на международном фармацевтическом рынке и широкое использование в практической медицине. До настоящего времени нет утвержденной терминологии, классификации гепатопротекторов и алгоритма их выбора, в некоторых странах они нередко используются в качестве биологически активных добавок. Наиболее часто гепатопротекторы подразделяют на группы в зависимости от химической природы — растительного (флавоноиды расторопши пятнистой, экстракты из листьев артишока, дымянки лекарственной, корня солодки) и животного (гидролизат экстракта печени животных) происхождения, аминокислоты и их производные (метионин, аденозин, орнитин, аспарат и другие), витамины и витаминоподобные препараты, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), производные дезоксихолевой кислоты (урсо- и хенодезоксихолевая кислоты), синтетические средства (синтетический дисахарид лактозы, бетаин цитрат). Гепатотропные препараты в целом имеют единую направленность, оказывают прямое или опосредованное влияние на все патогенетические этапы повреждения печеночной ткани и приводят к сходным клиническим эффектам [13]. Имея разную природу происхождения, химический состав активного вещества, гепатопротекторы отличаются по механизмам действия, путям их метаболизма в организме и показаниям. Среди основных механизмов действия гепатотропных препаратов следует выделить цитопротекторный с мембраностабилизирующим действием, противовоспалительный с антиоксидантным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим действиями, детоксикационный и антиоксидантный, холеретический и холекинетирующий, антифибротический, нормализацию метаболических процессов в гепатоците.

На фармацевтическом рынке постоянно появляются новые препараты. Один из них — Прогепар, препарат с относительно неновой историей происхождения активного вещества, полученного путем гидролиза экстракта печени крупного рогатого скота, первые мультицентровые клинические исследования которого проходили в Японии с 1987 г. Активное вещество этого препарата составлено из комплекса биологических веществ — 70 мг гидролизата печени молодых бычков (доза 1 таблетки Про-

гепара), 21,5 мг цистеина гидрохлорида (соответствует 16,57 мг L-цистеина), 100 мг холина гидрохлорида, 25 мг мио-инозитола и 1,5 мкг цианокобаламина. Гидролизат печени представлен пептидами, состоящими из незаменимых аминокислот, ЭФЛ, витаминов (А, В₁, В₅, В₆, С, D, Е) и микроэлементов (Са, Cu, Р, Fe, Cr, Se, Mn, Zn, Mo). Каждый из этих компонентов через специфические молекулярные механизмы способствует улучшению кровотока в печени, регенерации гепатоцитов и, соответственно, интенсификации репаративных способностей печеночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации, что подтверждается результатами многоцентровых клинических исследований. В 1988 г. в 82 лечебных учреждениях Японии проведено многоцентровое исследование, включившее 1015 пациентов с ХЗП. Пациенты принимали Прогепар по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 нед. На 8-й неделе приема отмечались нормализация показателей аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ), уменьшение жалоб, отражающих нарушения органов пищеварения, улучшение общего состояния и гистологической картины ткани печени по данным биопсии. Зарегистрировано 23 случая побочных явлений (жалобы на тошноту, чувство распирания в желудке, неприятные ощущения в эпигастральной области, аллергические реакции в виде сыпи, головную боль) [14]. Имеющиеся данные по экспериментальной и клинической фармакологии препарата Прогепар и его компонентов также указывают на несомненный гепатопротекторный эффект. В эксперименте с моделями острого парацетамолового и хронического алкогольного отравления при гистологическом изучении образцов тканей печени, почек, миокарда показано, что препарат способствует уменьшению степени повреждения паренхиматозных элементов, регенерации паренхимы, улучшению кровообращения и нормализации функционального и структурного состояния печени [15, 16]. Активный гепатопротекторный эффект Прогепара на алкогольной модели поражения печени отразился в значимой нормализации уровней активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), билирубина и малонового диальдегида. В парацетамоловой модели острого отравления при приеме Прогепара наблюдалось значимое снижение уровня АСТ по сравнению с контрольной группой. При гистологическом изучении образцов тканей печени, почек, миокарда у испытуемых животных выявлены заметные морфологические отличия по степени повреждения паренхиматозных элементов и расстройства кровообращения. Обнаруженные различия в структуре печеночной ткани свидетельствовали о выраженном защитном действии препарата, что доказывает достоверно низкий уровень дистрофии и некроза гепатоцитов и более выраженные регенеративные изменения у

экспериментальных животных после приема гепатотоксических веществ (парацетамол, алкоголь) на фоне введения Прогепара [16—19].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного с участием 48 пациентов с АБП/алкогольным стеатогепатитом (АСГ), также свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Прогепар по сравнению с комплексной терапией. Отмечено улучшение клинической картины и показателей функционального состояния печени, что указывает на наличие комплексного воздействия Прогепара на организм пациента [19]. Комплексная терапия АСГ предусматривает использование многофункциональных гепатопротекторов, способствующих сохранению и восстановлению поврежденной алкоголем ткани печени. Терапевтическое воздействие препарата более эффективно, когда он сочетает гепатопротекторный, антифибротический и детоксикационный эффекты. Фармакологический дизайн Прогепара (стандартизированный экстракт печени, цианокобаламин, мио-инозитол, холин, цистеин) отвечает этим требованиям. Компоненты Прогепара оказывают комплексное воздействие на печеночный метаболизм, способствуя восстановлению гепатоцитов, уменьшению фиброза и, следовательно, улучшению белково-синтетической и детоксикационной функций печени. Прогепар содержит компоненты, обладающие прямым или опосредованным гепатотропными эффектами, нормализующими метаболизм, улучшающими процессы детоксикации ткани печени свойствами. Он также способствует [18, 19]:

1) улучшению показателей функционирования клеток печени (АСТ, АЛТ, билирубина), в частности, белково-синтетической функции (альбумин, тимоловая проба);

2) уменьшению системного воспаления (нормализации лейкоцитов и интерлейкина 6);

3) уменьшению выраженности клинических проявлений практически всех гиповитаминозов, прежде всего витаминов групп В₅, В₆, РР и А;

4) сокращению частоты расстройств пищеварения и улучшение всасывания;

5) уменьшению отечности, улучшению диуреза, сопровождающемуся улучшением биохимических показателей функции почек (снижение уровня белка и оксалатов в моче, креатинина и мочевины в крови; повышение уровня альбумина в крови).

Кроме того, дополнительные активные компоненты препарата обладают выраженными метаболическими эффектами.

Холин. Из холина синтезируется нейромедиатор-передатчик нервного импульса — ацетилхолин. Холин входит в состав фосфолипидов (лецитина, сфингомиелина), способствует транспорту и обмену жиров в комплексе с лецитином печени, участвует в синтезе метионина, поставляя метильные группы.

Регулирует уровень инсулина в организме, является гепатопротектором и липотропным средством.

Цистеин — серосодержащая аминокислота. Прием цистеина позволяет избежать повышения уровня гомоцистеина, которое может происходить при синтезе цистеина из метионина. Дотации цистеина или метионина улучшают интенсивность роста гепатоцитов и увеличивают уровни глутатиона, таурина, цинка и белка. Цистеин и N-ацетилцистеин оказывают гепатопротекторное воздействие при повреждениях печени, вызванных тетрахлорметаном. Цистеин защищает гепатоциты печени от отравления алкоголем, способствует удалению ацетальдегида — основного гепатотоксичного продукта окисления этанола. Цистеин — одна из 20 протеиногенных (т.е. использующихся для синтеза практически любого белка) аминокислот. В белках цистеин часто образует дисульфидные мостики, стабилизирующие структуру молекулы белка; цинк-, железо- и медьсвязывающие участки в белках часто содержат цистеин. Цистеин — сильный антиоксидант, так как тиольная группа (SH-группа) аминокислоты легко окисляется. Из цистеина, глицина и глутамовой кислоты синтезируется глутатион — один из основных антиоксидантов организма. SH-группы цистеина блокируют вредное воздействие ртути.

Цианкобаламин играет существенную роль в процессах кроветворения, образования эпителиальных клеток и миелина, роста и регенерации тканей, жирового обмена в печени, способствует снижению гомоцистеина в организме.

Мио-инозитол — инозитол (цикло-1,2,3,4,5,6-гексанол) — многоатомный спирт. Инозитол существует в 9 стереоизомерных формах, из которых наиболее известен мио-инозитол (цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексанол). Наиболее часто мио-инозитол встречается в отрубях, орехах, бобовых и фруктах (особенно дынях и апельсинах). Также он известен как витамин В₈.

Фолаты. В одной таблетке препарата содержится около 20 мкг тетрагидрофолата — эндогенной биологически активной формы фолатов. Суточная потребность в фолатах составляет 400 мкг/сут. Рекомендуемая производителем ежедневная доза препарата Прогепар содержит приблизительно 132 мкг фолатов, что составляет 1/3 от рекомендуемой суточной дозы.

Хром. В организме человека содержится 4—7 мг хрома, наибольшее количество — в печени. При дефиците хрома повышается уровень инсулина в крови, что приводит к развитию гипергликемии. Хром увеличивает стабильность фактора индуцированного гипоксией (HIF1A). В одной таблетке Прогепара содержится приблизительно 4,2 мкг хрома (суточная доза — 25,2 мкг), что достаточно для физиологической потребности в хrome — 35—50 мкг/сут.

Молибден. Молибден — кофактор ксантин-дегидрогеназы. В организме человека содержится око-

ло 1 мг ультрамикрорезиента молибдена, большая часть — в печени. Ксантин-дегидрогеназа способствует выведению из организма мочевой кислоты, избыток которой повреждает печень, мозг и другие органы. Повышение уровня мочевой кислоты — фактор риска жировой инфильтрации печени. Прогепар содержит в одной дозе 0,6 мкг молибдена; суточная потребность в этом микроэлементе — 40—100 мкг.

Медь. В организме человека содержится 70—100 мг меди, в печени — 21—30 мг. В качестве кофактора медь входит в состав более 20 ферментов, задействованных в окислительно-восстановительных реакциях, поддержке состояния соединительной ткани, синтезе нейротрансмиттеров и др. Медь входит в состав антиоксидантных ферментов Cu-/Zn-супероксиддисмутаза, что имеет значение для защиты гепатоцитов от окислительного стресса, который провоцирует формирование стеатогепатита разного генеза. В 1 таблетке Прогепара содержится 0,1 мкг меди.

Селен. В организме человека содержится 10—20 мг селена. Его биологические эффекты проявляются через аминокислоты Se-цистеин и Se-метионин, которые формируют активные центры ферментов. Селен необходим для синтеза глутатионпероксидаз — ферментов антиоксидантной защиты организма. Селен обладает отчетливым гепатопротекторным эффектом. Препарат Прогепар содержит около 1 мкг биологического селена, и его суточная потребность составляет 35—70 мкг.

Пептиды — органические вещества, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью ($-NH_2$ и $-COOH$). Способствуют восстановлению функций печени, выживанию и росту гепатоцитов, имитированию эффектов факторов репарации гепатоцитов (подобно стволовым клеткам).

Проведено открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование, цель которого заключалась в оценке клинической эффективности и переносимости комплексного метаболического гепатотропного препарата Прогепар у пациентов с повышенными уровнями АСТ, АЛТ на фоне доказанных метаболических ХБП.

Материалы и методы

В исследование были включены 58 пациентов: 35 (60,3%) женщин, 23 (39,7%) мужчины, среди которых с НАЖБП/НАСГ — 28 (48,3%) человек, с лекарственным поражением печени — 12 (20,7%), с АБП/АСГ — 9 (15,5%), с ХБП неустановленной причины — 9 (15,5%). Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 22,4$ года. Диагноз ХБП метаболического характера устанавливался на основании исключения у пациентов данных о наличии вирусной инфекции при отрицательных серологических маркерах вирусов гепатитов А, В, С, D, E и других гепатотропных вирусов, при отсутствии указаний на

аутоиммунные, наследственные и генетически детерминированные поражения печени, при наличии длительного и необъяснимого повышения активности АСТ и АЛТ сыворотки крови у лиц старше 45 лет на фоне метаболических нарушений — абдоминального ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), инсулинрезистентности и/или дислипидемии [20], по данным анамнеза о наличии злоупотребления алкоголем в дозе, превышающей 40 мл чистого этанола или использования лекарственных препаратов с гепатотоксичным эффектом в последние 3 мес. Также критериями включения в исследование были возраст от 18 до 75 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 , по данным результатов биохимического исследования сыворотки крови положительные тесты на токсико-метаболические поражения печени, нарушения липидного и углеводного обмена: повышение уровня активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), ферритина и билирубина, а также триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови более $2,0 \text{ ммоль/л}$ и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до уровня менее $1,0 \text{ ммоль/л}$, наличие маркеров нарушения толерантности к глюкозе или СД2, повышение уровня мочевой кислоты. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии печени, имелись признаки ЖДП [21, 22]. Важным критерием включения в исследование было отсутствие по данным анамнеза поливалентной аллергии на лекарственные препараты, особенно к компонентам (витаминам), входящим в состав препарата Прогепар, заболеваний кожи и тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, требующей постоянного приема более двух лекарственных средств.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, которые получали немедикаментозную терапию, включающую отмену токсического вещества (алкоголя или лекарственного средства), гипокалорийную диету, режим и физические упражнения длительностью более 20 мин в сутки. Медикаментозная терапия включала препараты, которые пациенты принимали постоянно по поводу СД2, гиперлипидемии и/или артериальной гипертензии, всем назначался препарат Прогепар внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки. Пациенты 2-й (контрольной) группы (29 человек) также получали данную терапию, кроме препарата Прогепар. Наблюдение осуществлялось в течение 90 сут. Контрольные исследования проводились на 30, 60 и 90-е сутки лечения.

Для определения эффективности терапии оценивали динамику клинических симптомов (астеновегетативных, диспепсических, тяжести в правом подреберье) по балльной системе, ИМТ, биохимические показатели сыворотки крови (изменение маркеров цитолиза — АСТ, АЛТ, холестаза — ГГТП,

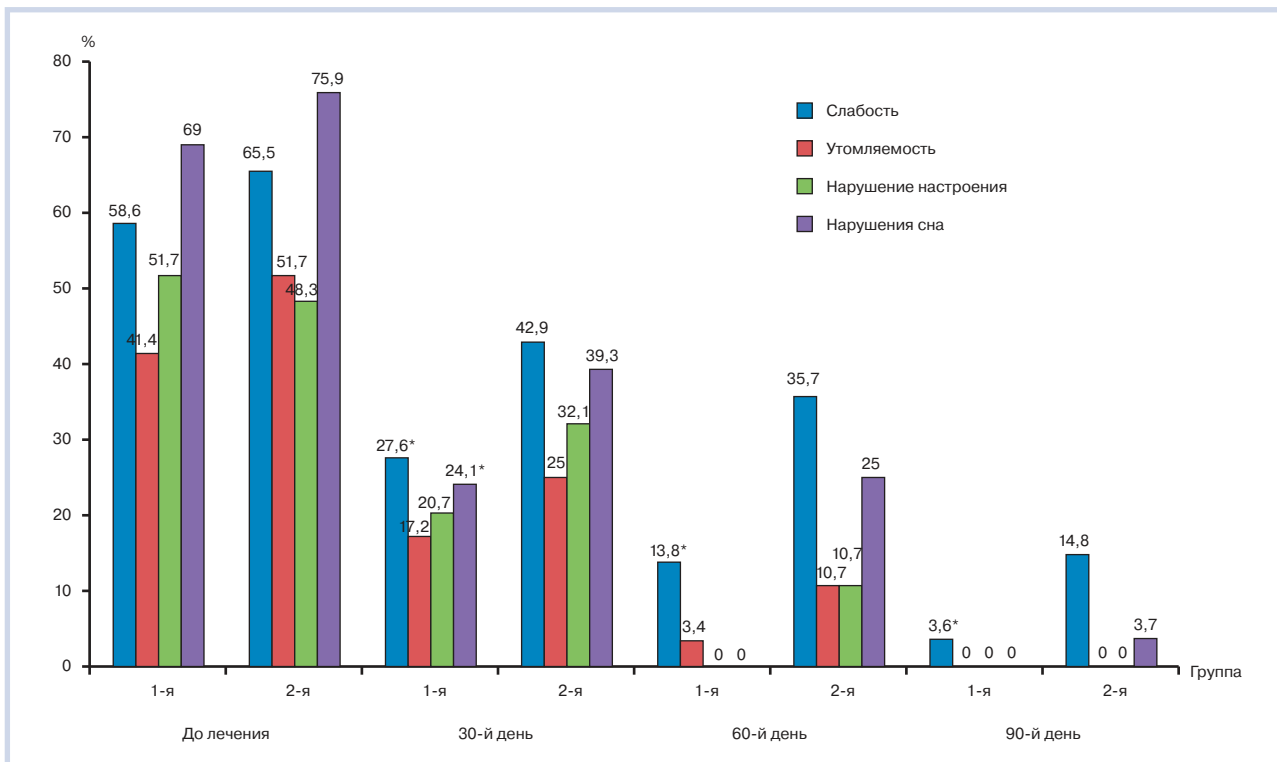


Рис. 1. Динамика клинических астеноневротических симптомов на фоне лечения препаратом Прогепар.

* — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой (лечение без препарата Прогепар).

билирубин, липидного — ТГ, холестерин и углеводного — глюкоза спектра, уровень мочевой кислоты), ультразвуковые параметры (размер печени, эхогенность ее ткани), наличие побочных реакций (вид, степень и частота).

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 55 (94,8%) пациентов: 28 больных из 1-й группы и 27 из 2-й. Все выбывшие пациенты не имели значимых причин (побочных эффектов или неэффективности проводимой терапии) для исключения: были исключены из исследования из-за неявки на контрольный осмотр. Астеновегетативные симптомы, проявляющиеся жалобами на слабость, быструю утомляемость, нарушение настроения и сна, до лечения наблюдались у всех пациентов и значимой разницы между группами выявлено не было (рис. 1): слабость отмечали 36 (62,1%) больных, утомляемость — 27 (46,6%), нарушение настроения — 29 (50,0%), сна — 42 (72,4%). На фоне 3-месячного наблюдения и лечения улучшение самочувствия отметили 50 (90,9%) больных обеих групп: в 1-й группе — 27 (96,4%) пациентов, во 2-й — 23 (85,2%). На 30-е сутки приема препарата у большего числа пациентов 1-й группы были купированы слабость, нарушения сна и настроения, что свидетельствует о более быстром купировании симптомов астении и восстановлении качества жизни. На 60-е сутки лечения на фоне терапии гепатотроп-

ным препаратом Прогепар по сравнению с контрольной группой (лечение без применения препарата Прогепар) были достоверно ($p < 0,01$) купированы проявления слабости, утомляемости, а также отмечалось улучшение настроения и сна (см. рис. 1).

Симптомы диспепсии (нарушение аппетита, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота) до лечения отмечали практически все пациенты (52 человека, 89,7%), включенные в исследование, 32 (55,2%) пациента предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье (рис. 2). При осмотре признаки ожирения (ИМТ более 25 кг/м²) выявлены в 34 (58,6%) случаях. ИМТ у участников исследования до лечения в среднем составлял 37,3±3,1 кг/м². Желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек отмечалась у 15 (25,9%) больных, тремор кистей рук — у 9 (15,5%), увеличение размеров печени при пальпации/перкуссии — у 41 (70,7%) пациента. При межгрупповом сравнении клинических показателей до лечения достоверной разницы не отмечалось. На фоне терапии с использованием Прогепара купирование симптомов диспепсии и восстановление показателей объективного осмотра происходили быстрее (рис. 2). На 30-е сутки лечения диспепсические расстройства и тяжесть в правом подреберье не отмечали 10 (35,7%) и 5 (33,3%) пациентов 1-й группы соответственно, в то время как в контрольной группе таких пациентов было 5 (20,8%) и 4 (23,5%) соответственно ($p < 0,05$). Такая же достоверность отличий отмечена при оценке динамики

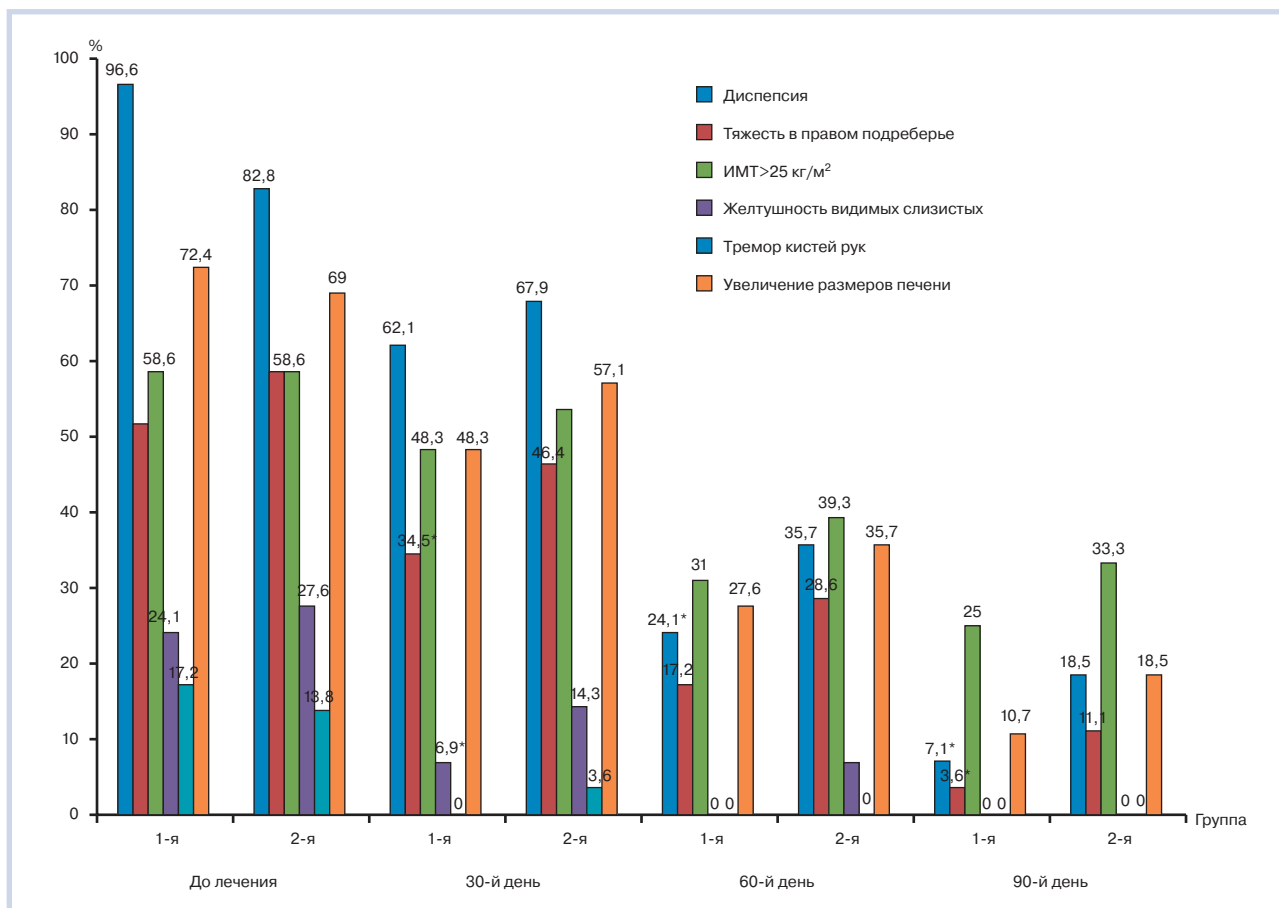


Рис. 2. Динамика симптомов диспепсии и данных осмотра на фоне лечения препаратом Прогепар.

* — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой (лечение без препарата Прогепар).

показателей внешнего осмотра, таких как желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тремор кистей рук (наиболее эффективным был последний показатель; рис. 2). Через 3 мес терапии масса тела уменьшилась на 3—5 кг практически у всех пациентов ($p < 0,01$). В целом восстановление ИМТ до уровня менее 25 кг/м² из 34 больных отметили 16 (47,1%). При сравнении средних показателей ИМТ пациентов основной ($27,2 \pm 0,78$ кг/м²) и контрольной ($29,6 \pm 0,95$ кг/м²) групп установлено достоверное отличие ($p < 0,05$) в пользу терапии с использованием Прогепара.

Исходно по биохимическим показателям сыворотки крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, ферритин, ТГ, холестерин ЛПВП, общий холестерин, мочевая кислота и глюкоза) различий между группами не было (таблица). На 60-е сутки терапии у пациентов 1-й группы было отмечено достоверное улучшение по ряду показателей: АЛТ — $35,8 \pm 3,2$ ЕД/л, АСТ — $27,9 \pm 2,7$ ЕД/л, ГГТП — $43,8 \pm 2,0$ ЕД/л. В контрольной группе значения аналогичных показателей были выше и не достигали нормы ($p < 0,01$; таблица). Через 3 мес лечения практически у всех пациентов отмечалась нормализация данных биохимических показателей.

При УЗИ гепатобилиарной системы у больных обеих групп выявлены диффузные изменения печени, характерные для ЖДП, гепатомегалия разной степени выраженности и признаки гипофункции желчного пузыря с холестерозом его стенок. Достоверно значимые различия по группам получены только в отношении гепатомегалии, которая до лечения наблюдалась у всех обследуемых и в среднем в 1-й (основной) группе составила $209,2 \pm 27,8$ мм, во 2-й (контрольной) — $211,6 \pm 29,2$ мм. На 90-е сутки терапии размеры печени уменьшились у 24 (82,8%) пациентов основной группы до $156,9 \pm 4,3$ мм, а у 20 (71,4%) больных контрольной — до $175 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$).

В ходе нашего исследования у 3 (10,3%) пациентов, получавших Прогепар, в первые 2 нед приема препарата были отмечены явления диспепсии, которых не было до лечения (горечь по рту, изжога, тяжесть в эпигастрии, головная боль). Через 2—3 нед лечения эти явления исчезли, и отмены препарата не потребовалось. Пациенты 2-й группы также периодически отмечали возникновение симптомов, входящих в критерии оценки побочных эффектов, что, по-видимому, было связано с изменением диетических рекомендаций и усилением физической нагрузки. В ходе исследования и в дальнейшем при

Динамика биохимических показателей на фоне лечения препаратом Прогепар

Показатель	Норма	До лечения		Через 30 сут		Через 60 сут	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
АЛТ, ЕД/л	До 40	192,1±10,5	189,4±11,3	102,7±9,4	98,5±7,3	35,8±3,2	49,7±3,6**
АСТ, ЕД/л	До 40	178,6±12,6	183,0±11,9	94,9±8,3	109,7±8,9	27,9±2,7	40,7±3,6**
ГГТП, ЕД/л	5—50	199,3±13,8	192,1±12,7	98,9±4,2	106,4±4,8	43,8±2,0	55,2±2,7**
ЩФ, ЕД/л	До 270	328,6±12,9	333,2±11,7	293,1±10,2	286,8±9,9	177,2±12,6	220±11,5*
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4—20,1	28,4±2,3	26,4±3,1	21,3±1,5	22,5±1,8	17,8±1,2	18,3±0,8
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,7—2,0	0,5±0,02	0,6±0,05	1,1±0,07	0,9±0,08	1,9±0,06	1,8±0,06
ТГ, ммоль/л	До 2,0	4,3±0,6	5,1±0,9	2,7±0,5	3,0±0,8	1,9±0,02	2,2±0,12*
Общий холестерин, ммоль/л	До 6,0	16,4±2,9	16,1±2,7	8,5±0,8	8,9±1,2	6,8±0,8	7,2±0,6
Глюкоза, ммоль/л	До 6,1	8,7±1,2	9,3±1,5	7,2±0,9	7,8±0,7	6,0±0,10	6,9±0,34*
Мочевая кислота, мкмоль/л	210—420	532,2±32,3	498,5±37,1	496,5±32,7	457,2±31,8	373,2±24,1	442±21,6*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой (препарат Прогепар).

назначении Прогепара пациенты отметили хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций, требующих отмены данного препарата.

Заключение

Таким образом, использование метаболического препарата Прогепар при лечении больных с повышением активности цитолитических маркеров АСТ, АЛТ на фоне доказанных метаболических ХБП имеет положительную клиническую эффективность: способствует улучшению самочувствия пациента, восстановлению размеров печени, нормализации биохимических показателей сыворотки крови (осо-

бенно АСТ, АЛТ), не вызывает значимых нежелательных реакций, предотвращает прогрессирование болезни. Это позволяет рекомендовать данный препарат в качестве патогенетического средства в комбинированной терапии ХБП. Более быстрые положительная динамика, регресс выраженности клинических проявлений и стабилизация лабораторно-инструментальных показателей, отмеченные у пациентов 1-й группы, отражают нормализацию метаболических процессов, активацию противовоспалительных, противофибротических и детоксицирующих механизмов, на фоне которых у пациентов отмечали редукцию проявлений печеночной энцефалопатии и улучшение показателей качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М: ООО «Издательский Дом «М-Вести» 2005.
2. Scaglioni F, Ciccia S, Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. Dig Dis 2011; 29 (2): 202—210.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинина и А.И. Хазанова. М.: Миклош. 2009; 602.
4. Jain A.K., Namdeo A., Jain S., Sircar S., Joshi G.G. Is postprandial insulin a useful screening tool for insulin resistance: and its comparison with HOMA in patients with NAFLD. EASL. J Hepatol 2010; 52: S145.
5. Lobello S., Floreani A., Bressan A., Petridis I., Rizzotto E., Rosa Di Andrea O., Testa R., Marra M., Salmaso L., Chiaramonte M. High-fat diet and the risk for NAFLD: a population based-study. J Hepatol 2009; 50: S365.
6. Ивашкин В.Т., Цуканов В.В. Эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903.2007.
7. Мехтеев С.Н., Мехтеева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб. Изд.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011; 56.
8. Бурков С.Г., Егорова Н.В., Аронова О.В., Годунова С.А., Кикта С.В., Леонова В.И., Чузунникова Л.И. Применение препарата Прогепар в клинической практике. РМЖ 2001; 31: 12—15.
9. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 273—281.
10. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343 (20): 1467—1476.
11. Бувеев А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. Тер архив 2007; 8: 88—92.
12. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. J Hepatol 2003; 38: 681—687.
13. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. М: 4ТЕ Арт 2011; 28.
14. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар. Фарматека 2010; 2: 53—57.
15. Тогузов Р.Т., Громова О.А., Торшин И.Ю. Содержание фолатов и липоевой кислоты в гепатопротекторе Прогепар. Фарматека 2010; 11: 77—88.
16. Баяши А.О., Акиома Х., Тацэки Х. Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени. Арцнаймиттель Форшунг 1972; 22: 578—580.
17. Fujisawa K., Suzuki H., Yamamoto S., Hirayama C., Shikata T., Sanbe R. Therapeutic effects of liver hydrolyzate Prohepar in chronic hepatitis — A double-blind controlled study. Asian Med J 26 (8):497—526.
18. Демидов В.И., Назаренко О.А., Егорова Е.Ю. и др. Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология. Фарматека 2011; 2: 45—49.
19. Егорова Е.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А., Философова М.С., Альпер И.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В., Гришина Т.Р., Громова О.А. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. РМЖ 2011; 19 (12): 98—102.
20. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11 (1): 74—80.
21. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E., Frazzoni M., Grisendi A., Pulvirenti M., Casa G.D. Nonalcoholic steatohepatitis and the «bright liver syndrome»: should a recently expanded clinical entity be further expanded? Am J Gastroenterol 1995; 90 (11): 2072—2074.
22. Loria P., Lonardo A., Carulli L., Verrone A.M., Ricchi M., Lombardini S., Rudilosso A., Ballestri S., Carulli N. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 2): 31—36.

Псевдовоспалительная опухоль печени

К.М.Н., ст.н.с. Т.В. ШЕВЧЕНКО*, д.м.н., гл.н.с. О.В. ПАКЛИНА, проф. Г.Г. КАРМАЗАНОВСКИЙ, д.м.н., ст.н.с. Н.И. ЯШИНА, к.м.н., ст.н.с. О.И. ЖАВОРОНКОВА, к.м.н., н.с. О.В. МЕЛЕХИНА, к.м.н., н.с. Н.Н. ВЕТШЕВА, к.м.н. А.Б. ШУРАКОВА, проф. А.В. ЧЖАО

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

A pseudo-inflammatory hepatic tumour

T.V. SHEVCHENKO, O.V. PAKLINA, G.G. KARMAZANOVSKY, N.I. YASHINA, O.I. ZHAVORONKOVA, O.V. MELEKHINA, N.N. VETSHEVA, A.B. SHURAKOVA, A.V. ZHAO

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Russian Ministry of Health, Moscow

Псевдовоспалительная миофибробластическая опухоль — редкая опухоль, не имеющая характерных признаков как клинической картины, так и лучевых методов исследования. Представлено клиническое наблюдение за пациентом с большой псевдоопухолью правой доли печени, имеющей сходство с гепатоцеллюлярным раком. Произведена правосторонняя гемигепатэктомия. Послеоперационный период осложнился поддиафрагмальным жидкостным скоплением. Проводилось пункционно-дренажное лечение под контролем ультразвукового исследования. Результаты иммуногистохимического исследования подтвердили диагноз «псевдовоспалительная опухоль печени».

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль печени.

A pseudo-inflammatory hepatic tumour is a rare neoplasm showing no characteristic clinical and radiological signs. The present clinical observation of a patient with a large pseudo-inflammatory tumour in the right lobe of the liver suggests the resemblance of this neoplasm to hepatocellular cancer. The patient was treated by right-hand hemihepatectomy. The postoperative period was complicated by the formation of subphrenic fluid accumulation that was managed by puncture and drainage under the ultrasound guidance. The results of immunohistochemical study confirmed the diagnosis of the inflammatory myofibroblastic hepatic tumour.

Key words: inflammatory myofibroblastic hepatic tumour.

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) печени является редким доброкачественным заболеванием. В литературе данная опухоль известна как плазмноклеточная гранулема, смешанноклеточная псевдоопухоль, воспалительная псевдоопухоль, так как гистологически представлена веретенноклеточными и звездчатыми миофибробластами и воспалительными инфильтратами, состоящими из плазмочитов, лимфоцитов, гранулоцитов. Впервые ВМО с возможным поражением разных органов была упомянута в 1939 г., а ее локализацию в печени впервые в 1953 г. описали G. Rask и H. Baker, предположив, что исходом данной опухоли является цирроз с развитием в последующем печеночной недостаточности [1, 2].

ВМО чаще всего встречается в молодом возрасте и преимущественно поражает легкие, но подобный опухолевый процесс возможен в любой части тела. Около 43% внелегочных случаев локализуется в брыжейке и сальнике, реже опухоль встречается в мягких тканях любой локализации, средостении, органах желудочно-кишечного тракта, мочевом пузыре, яичниках, матке. В литературе упоминаются случаи развития опухоли у пациентов, страдающих

болезнью Крона, у больных с синдромом Шегрена, при подагре, хроническом и первично-склерозирующем холангите, аутоиммунном панкреатите, миелобластической лейкемии [3–7].

Клинически, как правило, пациенты отмечают высокую температуру и, возможно, боли в правом подреберье. Последнее обусловлено локализацией опухоли вблизи капсулы печени и ее растяжением при росте опухоли. Такая симптоматика не специфична и сопровождает значительное число заболеваний, что приводит к диагностическим ошибкам. Экспериментально доказано, что развитию ВМО печени способствует застой желчи, приводящий к холангиту с последующим развитием перидуктального фиброза и генные нарушения образования фосфолипидов [11, 12].

При компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) при поражении печени визуализируются изменения, подобные злокачественному новообразованию. В большинстве случаев диагноз устанавливается после операции и в единичных случаях — после тонкоигольной биопсии [8–10].

*e-mail: Shevchenko@ixv.ru

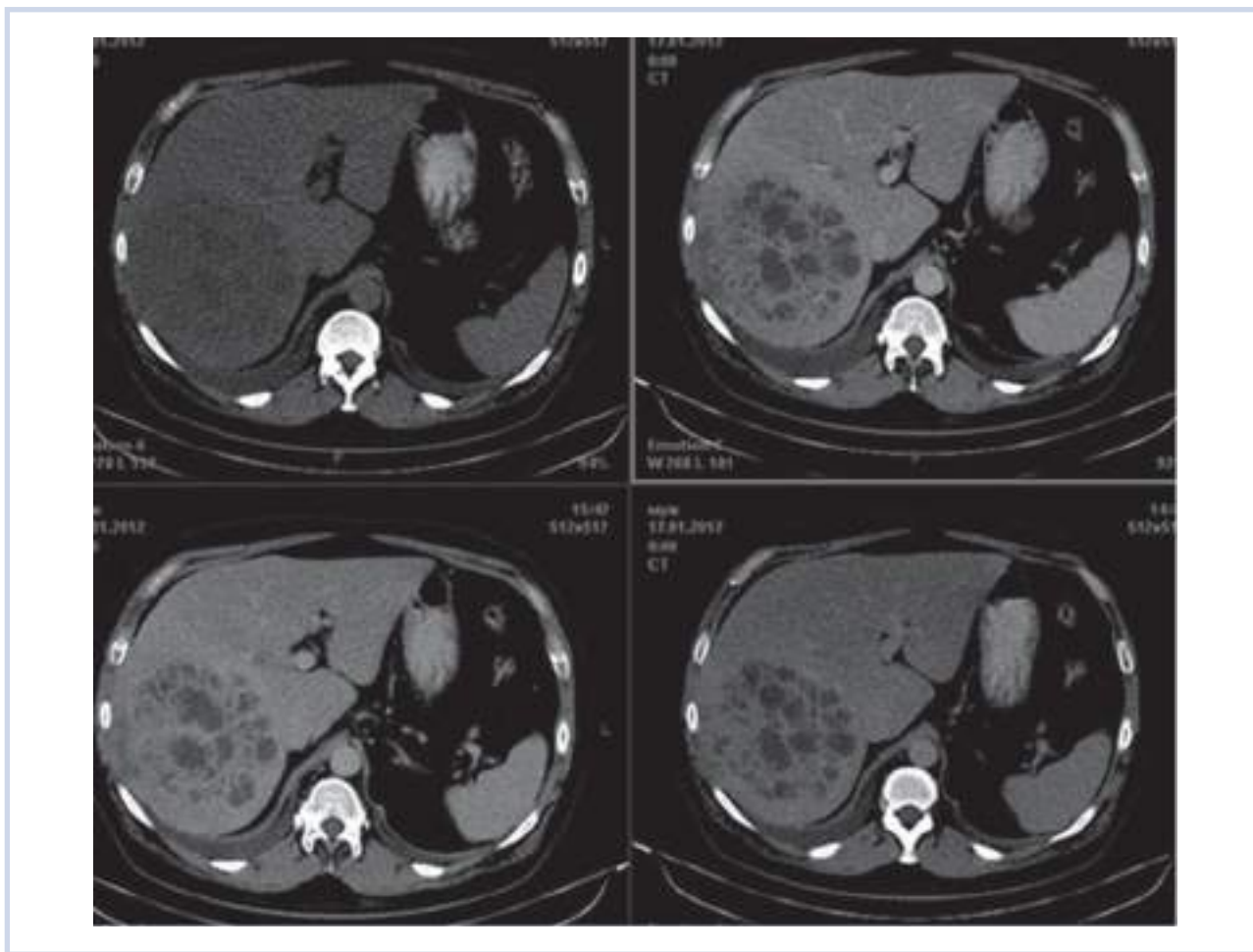


Рис. 1. Компьютерная томограмма печени у пациента с псевдоопухолью.

Ввиду отсутствия специфической семиотики при лучевых методах диагностики чаще всего высказываются подозрения о гепатоцеллюлярном раке [13].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 48 лет, заболел остро в начале января 2012 г., когда появилась лихорадка до 39 °С. Госпитализирован в инфекционное отделение городской больницы по месту жительства с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция, там же появилась желтушность кожных покровов. После исключения вирусного гепатита переведен в хирургическое отделение. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено образование правой доли печени 12×14 см. Опухолевые маркеры: альфа-фетопротеин — 1,99 ЕД/мл (норма), СА19-9 — 97 ЕД/мл (норма менее 37). Уровень билирубина — 90 мкмоль/л. При спиральной КТ с контрастным усилением (рис. 1) заподозрен гепатоцеллюлярный рак с внутриорганным метастатическим поражением и двухсторонний экссудативный плеврит. При последующей плевральной пункции было эвакуировано 1500 мл транссудата, не содержащее по дан-

ным цитологическим обследованием опухолевых клеток.

Для дальнейшего обследования и лечения пациент переведен в Институт хирургии им. А.В. Вишневского.

При поступлении. Состояние удовлетворительное, ориентирован во времени и пространстве. Температура тела 38 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, отеков нет. При аускультации дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа; частота дыхания — 17 в минуту. Пульс 76 в минуту, ритмичный. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, симметричный, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перистальтические шумы не усилены. Печень, селезенка не увеличены, желчный пузырь не пальпируется. Стул жидкий, нормального цвета, регулярный. Дизурических явлений нет. Область почек безболезненна. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Выполнено *MPT органов брюшной полости*. В VI—VII сегментах печени определяется объемное образование с нечеткими, волнистыми контурами,

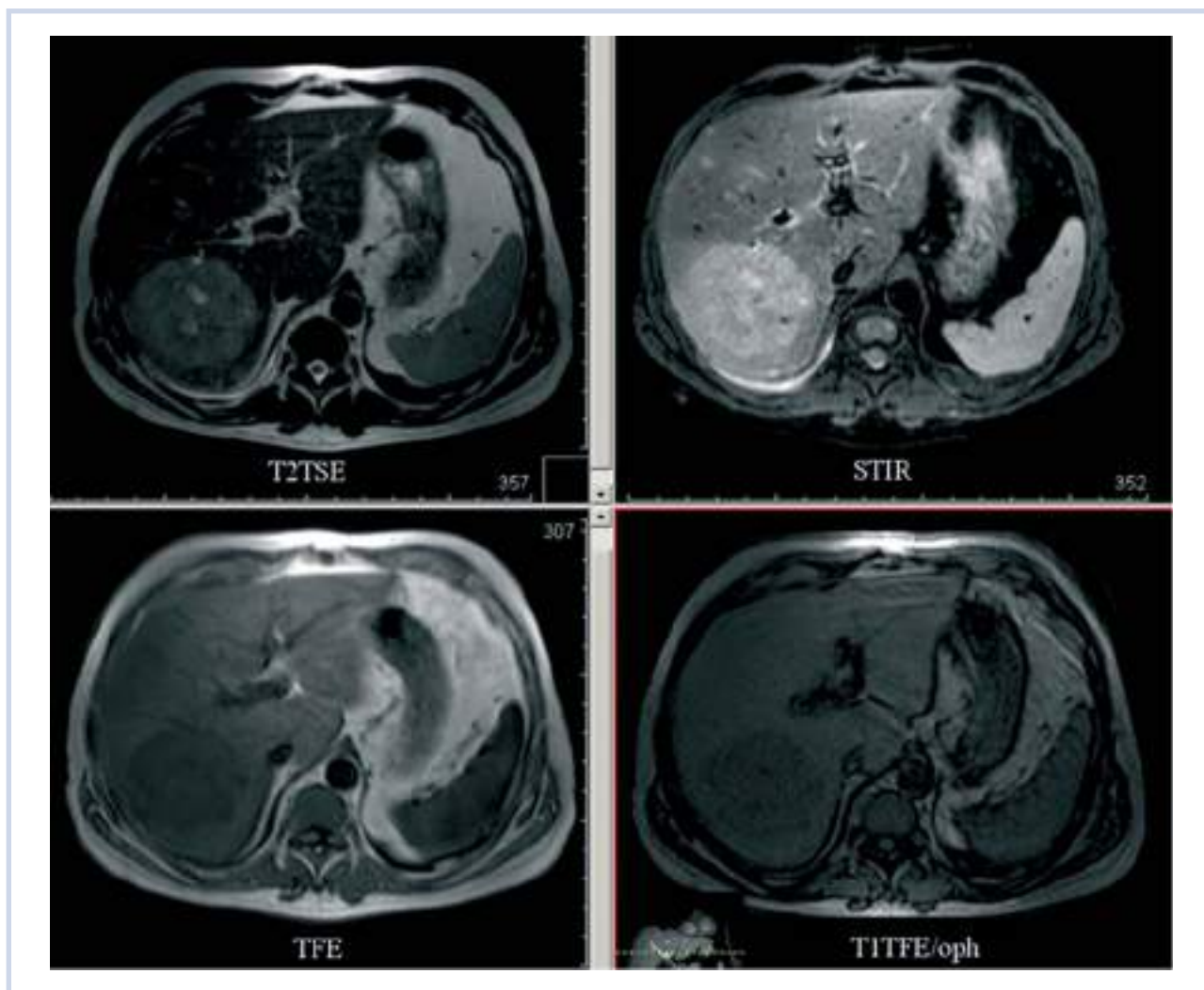


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма органов брюшной полости без контрастного усиления. В правой доле печени — опухолевый узел округлой формы гетерогенной структуры с неровными контурами. Наиболее отчетливо визуализируется в импульсной последовательности STIR.

неоднородной структуры, в центре имеются неправильной формы участки с жидкостными характеристиками. Окружающая паренхима с признаками инфильтративных изменений. По верхнему контуру образования прослеживается дугообразно деформированная ветвь правой печеночной вены, по переднему контуру — смещенная ветвь средней печеночной вены (рис. 2).

При контрастном усилении отмечено накопление контрастного вещества в артериальную фазу центробежно, с наибольшей локализацией контрастного агента в центральной части (рис. 3). К отсроченной фазе образование набирает контрастный препарат всем объемом, довольно гомогенно и по отношению к паренхиме печени — слабогиперинтенсивно. При этом в центральной части свободными от контрастного средства во все фазы исследования остаются жидкостные участки.

Заключение: МР-картина опухоли правой доли печени с вторичными очагами. Лимфоаденопатия.

Калькулезный холецистит. Правосторонний гидроторакс.

УЗИ органов брюшной полости. Печень увеличена, контуры ровные, четкие, паренхима диффузно уплотнена, неоднородной структуры, повышенной эхогенности, с зонами неизменной паренхимы в проекции IV сегмента. В проекции VII и VIII сегментов определяется солидное образование несколько пониженной эхогенности, неоднородной структуры с гипоэхогенными зонами, ровными, местами нечеткими контурами, размером 108×134 мм. Правая печеночная вена диаметром 5,4 мм огибает образование по переднемедиальному контуру, тесно контактирует с ним на этом уровне, на протяжении 37 мм тромбирована. Проксимально правая печеночная вена проходима, линейная скорость кровотока (ЛСК) — 22 см/с с монофазным типом кровотока. Средняя печеночная вена имеет рассыпной тип строения, левая — диаметром 7,0 мм; интактны. По переднему контуру образования определяются

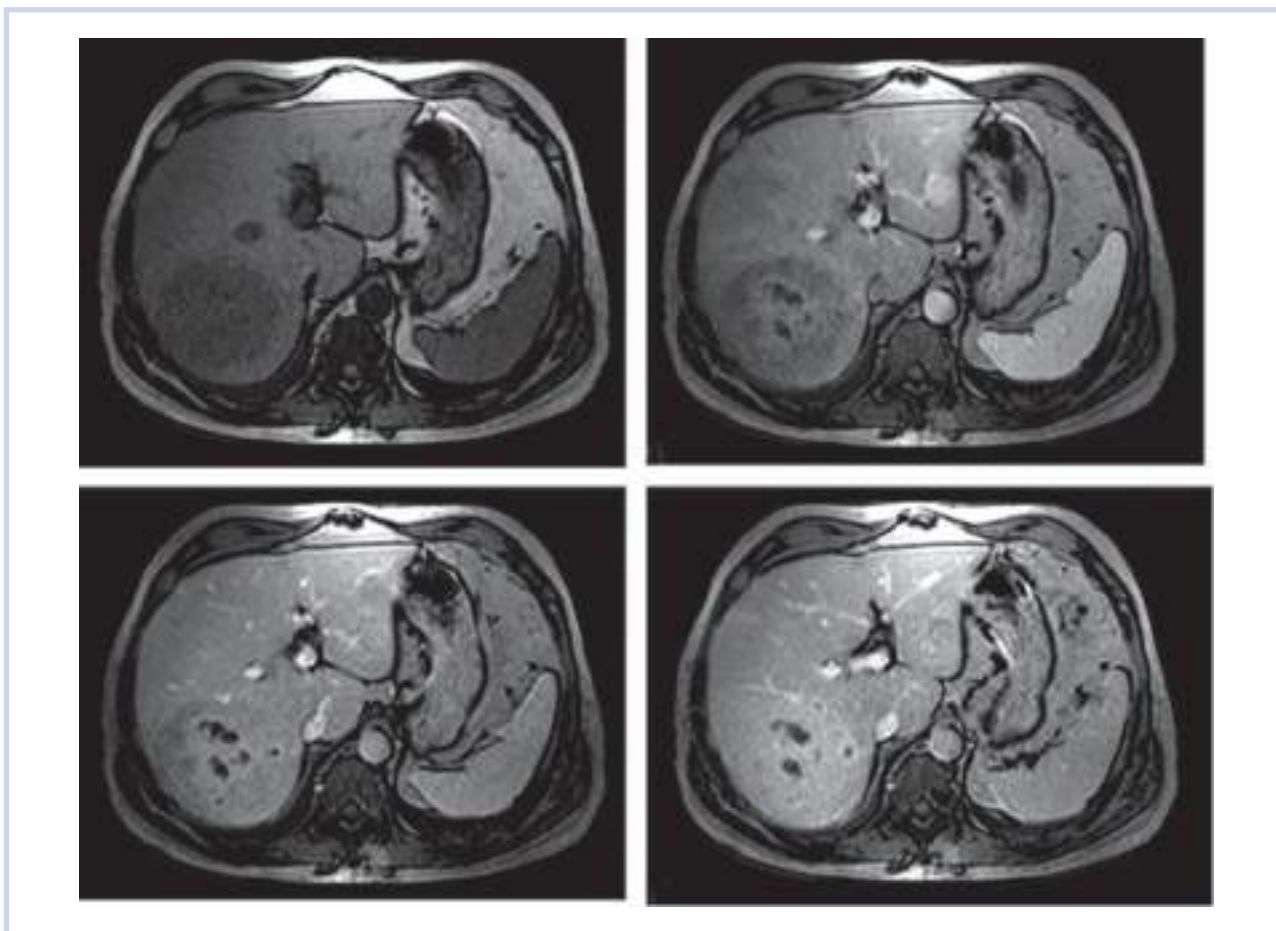


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма с контрастированием (нативное исследование, 15 с — артериальная фаза, 60 с — венозная фаза, более 4,5 мин — отсроченная фаза).

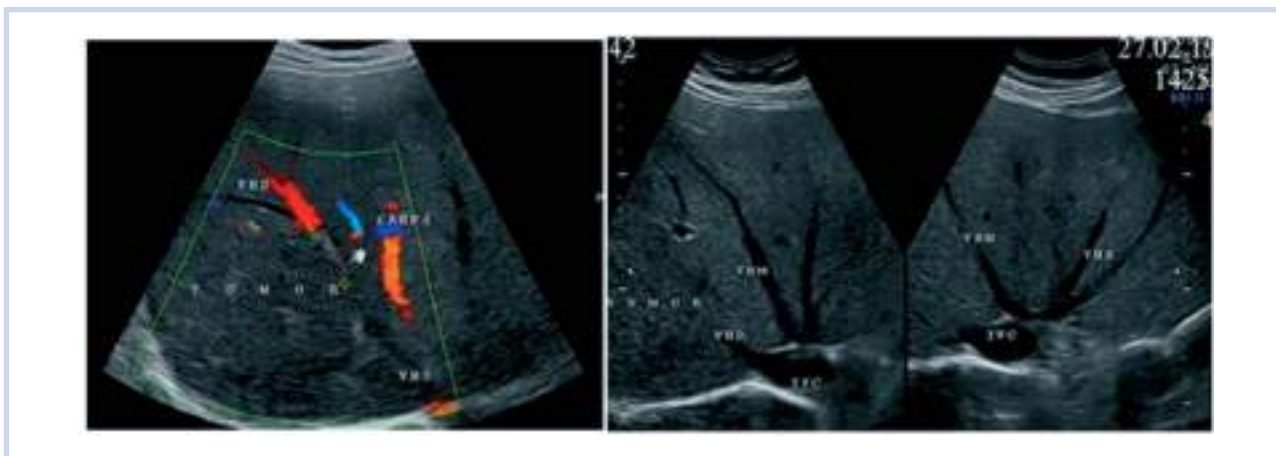


Рис. 4. УЗИ печени.

ветви собственной печеночной артерии, ЛСК — 72 см/с. При исследовании в цветном доплеровском картировании в образовании определяются единичные венозные сосуды, ЛСК — 10 см/с (рис. 4). Кроме того, в проекции III сегмента, имеется гипоэхогенное образование, неоднородной структуры диаметром 20 мм, а также создается впечатление о на-

личии образований в проекции VI сегмента диаметром 7,5 мм и в V сегменте диаметром 23 мм (рис. 5).

Заключение: умеренной степени кровоснабжения опухоль правой доли печени с вовлечением правой печеночной вены, наличием дополнительных образований (отсев) в проекции III сегмента левой доли печени. Тромбоз правой печеночной вены в



Рис. 5. УЗИ: вторичные очаги в сегментах печени.

проксимальном сегменте вены с вовлечением в структуру образования.

Под контролем УЗИ выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования печени, получено скудное количество густого содержимого серого цвета.

Цитологическое исследование: воспалительный процесс; опухолевые клетки не обнаружены.

Эзофагогастродуоденоскопия. Язва пилорического канала размером до 5—6 мм. Острые эрозии желудка. Диффузный гастрит. Взята биопсия.

Гистологическое исследование. Материал представлен фрагментами слизистой оболочки желудка с признаками хронической воспалительной инфильтрации, грануляционной и некротизированной тканей.

При контрольной эзофагогастродуоденоскопии после противоязвенной терапии отмечена положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием в виде заживления острых эрозий и уменьшения размера язвы до 3—4 мм; хроническая эрозия пилорического отдела желудка, диффузный антрум-гастрит.

Колоноскопия. Единичные дивертикулы сигмовидной кишки без признаков дивертикулита.

Операция. С предварительным диагнозом гепатоцеллюлярный рак, пациент был прооперирован. *Интраоперационно:* печень увеличена с признаками жировой дистрофии, левая доля гипертрофирована. В правой доле пальпаторно определяется образование 10,0 см в диаметре плотноэластической консистенции с нечеткими границами, тесно прилегающее к диафрагме в области VI—VII сегментов печени, во II сегменте печени имеется плотное образование диаметром 2,0 см. Асцита нет. Желчный пузырь с утолщенными стенками, блестящей серозой. Тупым и острым путем опухоль отделена от диафрагмы. Холецистэктомия с перевязкой пузырного протока и артерии. После выделения, прошивания и пересечения элементов правой печеночной ножки выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с последующей радиочастотной термоабляцией очага во II сегменте печени под контролем интраоперационного УЗИ. Послеоперационное течение осложнилось абсцессом правого поддиафрагмального пространства, который был санирован пункционно-дренажным методом под контролем УЗИ.

При *макроскопическом исследовании* опухоль представлена узлом с нечеткими границами размером 8×10 см, на разрезе желтоватого цвета (рис. 6, 7).

При *микроскопическом исследовании* опухоль представлена полями фибробластов и миофибробластов с участками миксоматоза и некроза, а также хронической воспалительной инфильтрацией в виде лимфоидных фолликулов и плазмочитов. Печеночная ткань в виде остаточных островков среди веретенообразных и звездчатых клеток со светлыми ядрами, содержащими единичные маленькие ядрышки, со светлой амфифильной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами (рис. 8). Желч-

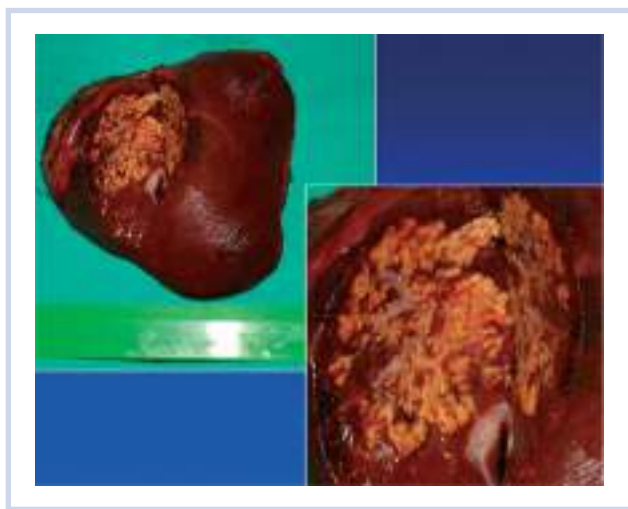


Рис. 6. Опухоль VI—VII сегментов печени на разрезе.

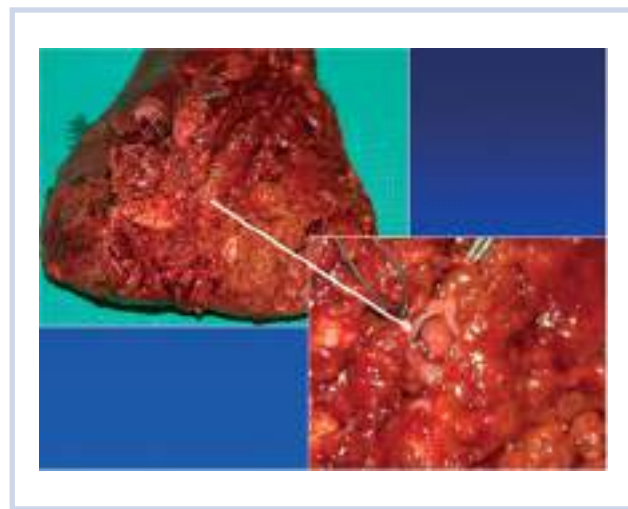


Рис. 7. Визуализирован тромб в правой печеночной вене (стрелка).

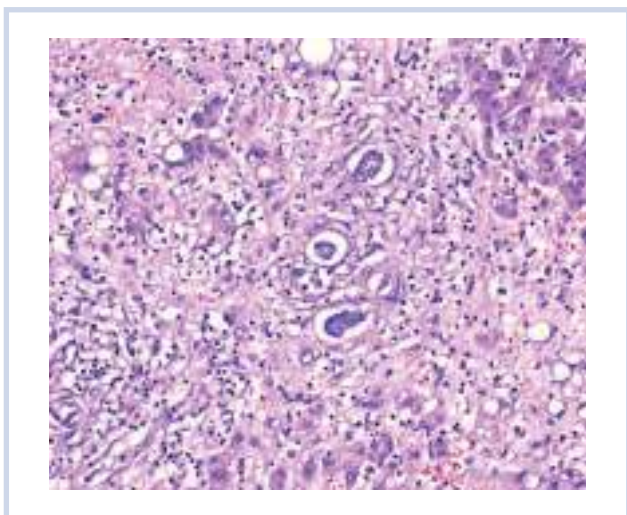


Рис. 8. Печеночная ткань в виде остаточных островков среди веретенообразных и звездчатых клеток со светлыми ядрами. Окрашивание гематоксилином и эозином.



Рис. 9. CD45Ra-позитивные лимфоциты, формирующие множественные лимфоидные фолликулы. Иммуногистохимическое исследование.

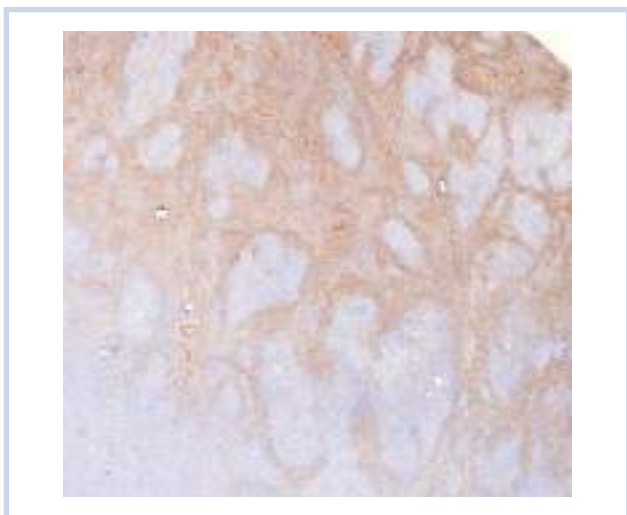


Рис. 10. Диффузная экспрессия гладкомышечного актина. Иммуногистохимическое исследование.

ные протоки атрофированы, деформированные, окруженные миксоматозной фибропластической стромой. Воспалительная инфильтрация носит неравномерный характер. Между сформированными лимфоидными фолликулами, часть из которых со светлыми зародышевыми центрами, отмечается скудная лимфоцитарная, плазмочитарная и моноцитарная инфильтрация, рассеянная в миксоматозной строме. Среди фибробластов отмечаются крупные звездчатые клетки с гиперхромными ати-

пичными ядрами и просматривающимся ядрышками.

При иммуноморфологическом исследовании выявлены многочисленные CD45Ra-позитивные лимфоциты (В-лимфоциты) формирующие множественные лимфоидные фолликулы, часть из которых, сливаясь, формирует фигуры неправильной формы (рис. 9). CD45Ro-позитивные или Т-лимфоциты единичны и располагаются вне фолликулов. Отмечается выраженная диффузная экспрессия гладкомышечного актина по всей площади опухоли миофибробластоподобными клетками вокруг лимфоидных фолликулов (рис. 10). Реакция с ALK и CD117 — отрицательная.

Морфологическая дифференциальная диагностика ВМО прежде всего зависит от локализации опухолевого процесса. При локализации в брыжейке, забрюшинном пространстве их дифференцируют от десмоидной опухоли, воспалительной липосаркомы, воспалительной лейомиосаркомы, склерозирующего мезентерита; при локализации в печени — от гастроинтестинальной стромальной опухоли.

Представленный случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики псевдодопалительных опухолей печени, требующей во всех случаях предоперационной биопсии и последующего иммуногистохимического исследования препарата. Во время написания данной статьи наш пациент чувствовал себя хорошо, вел активный образ жизни, признаков рецидива заболевания нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koea J.B., Broadhurst G.W., Rodgers M.S., McCall S.L. Inflammatory pseudotumor of the liver: Demographics, diagnosis and the case for nonoperative management. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 226.
2. Pack G.T., Baker H.W. Total right lobectomy. Report of a case. *Ann Surg* 1953; 138: 253—258.
3. Papachristou G.I., Wu T., Marsh W., Plevy S.E. Inflammatory pseudotumor of the liver associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 818—822.
4. Hosokawa A., Takahashi H., Akaike J., Okuda H., Murakami R., Kawahito Y., Tokuno T., Makiguchi Y., Sakamoto H., Hinoda Y., Imai K. A case of

- Sjögren's syndrome associated with inflammatory pseudotumour of the liver. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1998; 21: 226–233.
5. Takahashi T, Haneda T, Nagano T, Kawahito Y, Mori Y, Senga K, Sugihara J, Wakahara T, Tomita E, Moriwaki H. Inflammatory pseudotumour of the liver complicated with recurrent gouty arthritis. *Intern Med* 2001; 40: 493–498.
 6. Toda K, Yasuda I, Nishigaki Y, Enya M, Yamada T, Nagura K, Nakamura K, Ishiguro T, Imai K. Inflammatory pseudotumour of the liver with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 304–309.
 7. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, Isayama H, Tada M, Tsujino T, Nakata R, Kawase T, Katamoto T, Kawabe T, Omata M. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: A followupstudy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 453–564.
 8. Kim Y.W., Lee J.G., Kim K.S., Yoon D.S., Lee W.J., Kim B.R., Shin E.A., Park Y.N., Choi J.S. Inflammatory pseudotumor of the liver treated by hepatic resection: a case report. *Yonsei Med J* 2006; 47: 140–143.
 9. Schnelldorfer T, Chavin K.D., Lin A., Lewin D.N., Baliga P.K. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 421–423.
 10. Yamaguchi J., Sakamoto Y., Sano T., Shimada K., Kosuge T. Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: report of three cases. *Surg Today* 2007; 37: 525–529.
 11. Fickert P, Fuchsbichler A, Marschall H.U., Wagner M, Zollner G, Krause R, Zatloukal K, Jaeschke H, Denk H, Trauner M. Lithocholic Acid Feeding Induces Segmental Bile Duct Obstruction and Destructive Cholangitis in Mice. *J Pathol* 2006; 168: 410–422.
 12. Wagner M, Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Silbert D, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Guo G.L., Schuetz J.D., Gonzalez F.J., Marschall H.U., Denk H, Trauner M. Role of farnesoid X receptor in determining hepatic ABC transporter expression and liver injury in bile duct-ligated mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 825–838.
 13. Lo O.S., Poon R.T., Lam C.M., Fan S.T. Inflammatory pseudotumor of the liver in association with a gastrointestinal stromal tumor: A case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (12): 1841–1843.

Продвижение доказательной медицины в XXI веке

Д.м.н., проф., президент Общества специалистов доказательной медицины В.В. ВЛАСОВ

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

The advancement of evidence-based medicine in the XXI century

V.V. VLASOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

В 2013 г. исполняется 20 лет со дня основания Кокрановского Сотрудничества (The Cochrane Collaboration, cochrane.org). Еще 10 лет назад один из его основателей заявлял, что создание Кокрановского Сотрудничества и развитие практики составления систематических обзоров по своему влиянию на жизнь людей будет значительнее, чем пресловутый проект «Геном человека». Жизнь подтвердила это предсказание.

Действительно, в то время как мощные машины позволяют теперь изучить даже геном отдельного человека, эта практика остается лишь способом извлечения прибыли с помощью машин, которые уже созданы, массово производятся и не так дороги, как 10 лет назад. Медицинская наука, в том числе эпидемиология, не смогла воспользоваться картированием генома для того, чтобы локализовать в нем болезни, как ожидалось. Более того, утверждается мнение, что этого не произойдет и в ближайшие десятилетия [1].

Между тем, простая идея рациональной медицинской практики, т.е. основанной на научных доказательствах, охватывает все большие сферы охраны здоровья и собственно медицинской помощи. Появление возможности опираться на синтезированные в систематических обзорах доказательства — в основном благодаря Кокрановскому Сотрудничеству — существенно повысило привлекательность для врачей обращения к литературе. В странах так называемого Запада, где почтение к науке традиционно, продвижение доказательной медицины идет быстро и неуклонно. В странах авторитарных, «восточных», с менее образованным населением и меньшими традициями «западной» научной медицины сопротивление идее необходимости доказательства больше. В известном смысле наука с ее требованием доказательств оказывается преимущественно «западной» технологией или предприятием, которое лишь в некоторой мере воспринимается и импортируется в другие культуры.

Противопоставление Запада и Востока выявляет, что в действительности там и тут действуют сходные механизмы, препятствующие последовательному применению идей доказательной медицины. Мы можем без сомнений исключить информационную обеспеченность из числа основных препятствий к практике, основанной на научных доказательствах. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что в странах с традиционной врачебной практикой предоставление доступа к информации не влияет на ее образ. Более того, врачи не обращаются к этой информации. Напротив, есть примеры того, как в странах западного типа врачи активно ищут информацию, даже когда доступ к ней ограничен.

Основным препятствием является нежелание врачей стеснять свою свободу действий внешними предписаниями, какого бы свойства эти предписания ни были — бюрократическими или научными. Люди с симпатией относятся к стремлению врачей освободиться от предписаний, облеченных в бюрократическую форму. Однако эта симпатия основывается на доверии к образованию врача, его знаниям. Иными словами, пациент или коллега относится с симпатией к протестующему против пут предписаний врачу, предполагая, что освобожденный от этих предписаний врач с опорой на свои глубокие познания будет действовать лучше и окажет помощь лучше.

Увы, важнейшей проблемой качества медицинской помощи является недостаточная теоретическая и практическая подготовка врачей. И чем менее образован врач, чем меньше он знает, тем негативнее он относится к доказательной медицине. Можно утверждать, что неспособность ясно мыслить и оперировать научными данными подталкивает врача к тому, чтобы требовать права действовать приблизительно, художественно, по произволу, не утруждая себя доказательствами правильности действий. Если это так, то средства принуждения

e-mail: vlassov@cochrane.ru

естественны и необходимы, но, вместе с тем, ограничены по эффективности. Клинические рекомендации и обязательные для исполнения «приказы» действенны в той мере, в какой способны переломить волю сопротивляющегося врача. Доказательная медицина становится основным способом практики лишь тогда, когда становится практикой сознательной. В этом смысле образование врачей остается основной и, вероятно, уникальной возможностью улучшить их практику.

В попытке рационально обосновать свое сопротивление научным аргументам (доказательствам) врачи могут создавать систему критики [2], которая выглядит рационально, но не выдерживает критики именно потому, что базируется на бытовых соображениях, убедительных для дилетанта, но скучных своей примитивностью для ученого. Развенчание таких атак на доказательную медицину [3] приносит ограниченную пользу, в том числе потому, что ничтожность атак становится очевидной. Именно поэтому теоретики и практические сторонники доказательной медицины развивают позитивную программу, в которой на первом месте стоит образование врачей.

Публикуемая в этом выпуске журнала Ереванская декларация — последний такой документ, направленный на продвижение доказательной медицины в постсоветском пространстве. Было бы ошибкой предполагать, что наши страны мало чем отличаются от соседей на Западе и Востоке. В известном смысле мы евразийцы, т.е. сочетаем в своей общей и медицинской культуре черты как евро-

пейского пронаучного подхода, так и авторитарного, условно говоря, азиатского. На эту неустойчивую почву лег тяжкий опыт жизни при советской власти, что привело к разрушению врачебного общества с его традициями, импортированными в Российскую империю только в XIX веке. Врачи остаются атомизированными перед государственной властью, не имеют никакой коллективной защиты, например, в виде действенного национального общества или профсоюза. Также они не готовы устанавливать профессиональные стандарты даже тогда, когда правительство делает им предложение-вызов.

Нашим врачебным сообществам нужны еще годы для того, чтобы укрепиться в своей принадлежности к современной медицинской науке. Нашему образованию еще предстоит стать современным медицинским образованием. Организация здравоохранения еще должна стать основанной на научных данных. И эти процессы не изолированы, они тесно связаны с усвоением научной и трудовой этики, норм научной работы и профессиональной деятельности. Именно поэтому Общество специалистов доказательной медицины поддерживает работу Общества научных работников и принимаемые в последнее время меры к преодолению некоторых злоупотреблений в сфере присвоения ученых степеней. Мы надеемся, что Ереванская декларация станет важным шагом на пути развития медицинской науки, медицинской практики и медицинского образования к тому образу, который нам кажется соответствующим XXI веку.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ioannidis J.P., Castaldi P., Evangelou E.* A compendium of genome-wide associations for cancer: critical synopsis and reappraisal. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (12): 846—858.
2. *Шмухлер А.Б.* Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости. *Психиатр и психофармакотер* 2012; 14 (5): 4—13.
3. *Власов В.В.* Доказательная медицина как способ решения проблем. *Мед кафедра* 2003; 3 (7): 40—44.

Ереванская декларация о последовательном продвижении принципов доказательной медицины

Мы, участники международной конференции «Доказательная медицина в Армении: миф или реальность», состоявшейся 18—20 октября 2012 г. в Ереване,

— *осознавая* социальную значимость извечной проблемы: обеспечение баланса качества и цены медицинской помощи наибольшему числу нуждающихся в ней;

— *учитывая*, что «доказательная медицина» (ДМ) стала парадигмой современной медицины, согласно которой строятся системы здравоохранения и индивидуальная врачебная практика;

— *принимая во внимание*, что научные принципы, лежащие в основе ДМ, вытекают из области знаний, именуемой «клиническая эпидемиология» (КЭ);

— *считая*, что ДМ является инструментом практического применения методологии КЭ в медицине;

— *будучи убеждены*, что технологии ДМ обеспечивают выбор приоритетных направлений любой национальной системы здравоохранения и формирование Национальных протоколов ведения больных, а также

— *учитывая* известный консерватизм медицинского сообщества и существующие различные формы пассивного и активного сопротивления идеям ДМ со стороны медицинского истеблишмента, индустриальной и государственной бюрократии и части рядовых врачей;

— *признавая* важность расширения публичной дискуссии по вопросам, возникающим в связи с внедрением ДМ в практику здравоохранения;

— *подчеркивая* необходимость международного сотрудничества по упомянутым проблемам;

— *считая важными* положения Декларации не только для медицинского сообщества Армении, но и для всех стран СНГ,

пришли к соглашению и заявляем о нижеследующем:

1. Согласно современной модели принятия клинического решения, компетентность врача определяется не только знанием механизмов заболеваний и клиническим опытом, но также умением оценивать и использовать на практике научную информацию, публикуемую в рецензируемых медицинских изданиях. Последнее невозможно без знаний основ КЭ, при отсутствии которых врач оказывается отрезанным от качественных информационных потоков, которые должны составлять основу его профессиональных знаний.

2. Страны, где изучение КЭ стало обязательной частью врачебного образования уже 15—20 лет назад, добились наибольших успехов в модернизации систем здравоохранения, а также развитии кадрового потенциала — как врачебного, так и исследовательского. В Великобритании, Канаде, Австралии, США, Швеции, Норвегии, Финляндии и ряде других стран продвижение ДМ осуществляется на уровне государственной политики и закрепляется институционально, в частности, путем создания специализированных национальных агентств. В задачи таких агентств как NICE (Великобритания), AHRQ (США), SBU (Швеция) входит подготовка информации для принятия правительством решений в области здравоохранения (например, подготовка списка бесплатно предоставляемых лекарственных препаратов и других медицинских вмешательств), разработка клинических рекомендаций, приоритизация исследований, поддержка неправительственных организаций, играющих ключевую роль в продвижении ДМ (например, Кокрановского Сотрудничества — The Cochrane Collaboration).

3. В странах бывшего СССР проникновение идей ДМ началось 10—15 лет назад, однако внедрение ДМ в практику остается фрагментарным, поскольку основывается на энтузиазме отдельных врачей и не подкреплено институционально. КЭ так и не стала обязательным предметом в подготовке врачей и организаторов здравоохранения, поэтому ограниченные ресурсы национальных систем здравоохранения тратятся нерационально, без учета научных доказательств эффективности и безопасности медицинских или здравоохранительных мероприятий.

4. Низкий уровень информационной грамотности создает почву для процветания в медицинском сообществе некомпетентности и обмана, а также возникновения конфликтов интересов на всех уровнях системы здравоохранения. Типичный образец некомпетентности — замена необходимых клинических знаний информацией из рекламных буклетов производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий. Типичная форма обмана — назначение лекарственных препаратов, вмешательств и процедур, за которые врач получает вознаграждение от представителей компаний, производящих лекарства, изделия или услуги. Некомпетентность чиновника проявляется в неспособности организовать процесс подготовки директивных документов на основе «прозрачных» процедур и синтеза доброкачественных научных данных, некомпетентность врача — в назначении недоказанных по безопасности/

эффективности и/или вредных вмешательств, некомпетентность исследователя — в псевдонаучном обосновании всего перечисленного.

5. Наиболее ярко качество клинических исследований в странах СНГ характеризуется уровнем научных публикаций в национальных медицинских журналах. Для этих журналов типичны публикации исследований с неадекватным дизайном, грубые нарушения авторских прав, сокрытие конфликтов интересов, крайне низкое качество статистического анализа результатов исследования, процветание плагиата и фальсификации данных. Все перечисленное в полной мере присуще диссертациям, защищаемым по материалам клинических исследований.

Представленные проблемы являются институциональными, и без их первоочередного решения все попытки директивной модернизации национальных систем здравоохранения будут тщетными.

Исходя из изложенного, участники конференции считают наиболее важными для развития здравоохранения Армении, а также других стран СНГ следующие рекомендации.

1. Ввести предмет «клиническая эпидемиология» в учебные программы до- и последиplomного образования, а также непрерывного профессионального развития врачей и организаторов здравоохранения.

2. Ввести преподавание КЭ и биостатистики в программы подготовки аспирантов и докторантов по медицине. Считать первоочередным при этом «образование образователей» — обучение руководителей диссертационных работ.

3. Ввести сертификацию преподавателей КЭ и биостатистики; Общество специалистов доказательной медицины России готово выступить инициатором разработки сертификационных курсов, процедур сертификации и модулей дистанционного обучения.

4. Медицинским университетам и научно-исследовательским институтам обеспечить статистическую поддержку проводимых научных исследований путем создания в своей структуре лабораторий биостатистики.

5. Медицинским журналам привести свою редакционную деятельность в соответствие с современными международными стандартами (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), в частности:

- ввести в состав редколлегии или в корпус рецензентов специалистов в области биостатистики;
- ввести требования к авторам по раскрытию конфликта интересов;
- обязать авторов регистрировать протоколы клинических испытаний в международных регистрах.

6. Органам здравоохранения и профессиональным медицинским ассоциациям привлекать к раз-

работке клинических рекомендаций, протоколов и стандартов экспертов в области КЭ и доказательной медицины.

7. Органам здравоохранения при принятии административных решений о финансировании программ здравоохранения руководствоваться результатами систематических обзоров научных данных об эффективности, безопасности и экономичности этих программ.

8. В лечебных и образовательных учреждениях системы здравоохранения обеспечить свободный доступ к качественной информации медицинским работникам и пациентам. Врачам для выбора адекватного клинического решения должны быть доступны на рабочем месте современные источники высококачественной информации: профессиональные журналы, Clinical Evidence, Cochrane library, системы поддержки принятия клинического решения.

9. Для продвижения идей, принципов и методологии КЭ и ДМ, а также разработки и составления систематических обзоров и метаанализов рекомендовать создание региональных отделений Кокрановского Сотрудничества в Армении и других странах СНГ.

Текст Декларации составлен на армянском, русском и английском языках. Все тексты имеют одинаковую силу. Текст Декларации разослан Министрам здравоохранения стран бывшего СССР, руководству Кокрановского Сотрудничества (The Cochrane Collaboration), руководству Всемирной ассоциации медицинских редакторов (World Association of Medical Editors), руководству Всемирной федерации медицинского образования (World Federation for Medical Education). Текст Декларации также размещен на веб-сайтах Республиканской научной медицинской библиотеки Армении (<http://www.medlib.am>), Российского Общества специалистов доказательной медицины (<http://www.osdm.org>), сайте «БИОМЕТРИКА» (<http://www.biometrica.tomsk.ru>). Текст Декларации остается открытым для подписания всеми заинтересованными сторонами. Обращаться по адресу: 0051 Республика Армения, Ереван, ул. Комитаса, д. 49/4, Национальный институт здравоохранения; Ованесян Рубен Андреевич; e-mail: rouben@medlib.am; rouben1951@yahoo.com

Участники конференции и составители настоящей Декларации:

Бащинский Савелий Евелевич

вице-президент Общества специалистов доказательной медицины

главный продюсер издательства «Медиа Сфера» (Россия)

Власов Василий Викторович

д.м.н., профессор

президент Общества специалистов доказательной медицины (Россия)

Воробьев Константин Петрович

д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложных состояний
факультет последиplomного образования
Луганский государственный медицинский университет (Украина)

Зильбер Анатолий Петрович

д.м.н., профессор
заведующий кафедрой критической и респираторной медицины
Петрозаводский государственный университет (Россия)

Зорин Никита Александрович

к.м.н., доцент
ведущий курса доказательной медицины
Научный Центр экспертизы средств медицинского применения (Россия)

ван Зуурен Эстер

доктор медицины
редактор группы дерматологии Кокрановского Сотрудничества (Нидерланды)

Климова Татьяна Михайловна

к.м.н.
руководитель лаборатории контроля качества биомедицинских исследований

Научно-исследовательский институт здоровья
Северо-Восточный Федеральный университет
им. М.К. Аммосова (Россия)

Леонов Василий Петрович

к.т.н., доцент
редактор журнала «БИОМЕТРИКА»
руководитель Центра «БИОСТАТИСТИКА» (Россия)

Новичкова Елена Николаевна

директор Центра доказательной медицины, кафедры семейной медицины
Первый Московский медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Россия)

Ованесян Рубен Андреевич

д.м.н., профессор
заведующий кафедрой клинической патофизиологии

Национальный институт здравоохранения (Армения)

Федорович Збигнев

доктор медицины, профессор
директор Бахрейнского отделения британского Кокрановского центра (Бахрейн)

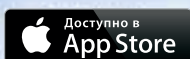
Ереван, 20 октября 2012 г.

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

Приложения

для iPad от издательства

Медиа Сфера



Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Проблемы репродукции; 14. Проблемы эндокринологии; 15. Профилактическая медицина; 16. Российская стоматология; 17. Российский вестник акушера-гинеколога; 18. Стоматология; 19. Судебно-медицинская экспертиза; 20. Терапевтический архив; 21. Флебология; 22. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 23. Эндоскопическая хирургия.