

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Перспективы развития гепатологии в ближайшем и недалеком будущем

Гепатология как отдельная гастроэнтерологическая субспециальность выделилась немногим более 50 лет назад, когда в 1959 году всемирно известный британский профессор Шейла Шерлок из Королевского госпиталя в Лондоне открыла первое в мире специализированное гепатологическое отделение. С того времени и по сегодняшний день наше понимание этиологии, патогенеза и лечения острых и хронических заболеваний печени (ХЗП) кардинальным образом изменилось. Внедрение в 1980-х годах в рутинную клиническую практику ортотопической трансплантации печени подняло гепатологию на качественно новый уровень.

Несмотря на большие успехи и достижения гепатологии, достигнутые в последние десятилетия, распространенность заболеваний печени и смертность от них во многих развитых странах продолжает возрастать, что во многом связано с эпидемией ожирения и алкоголизма. Например, в Великобритании число смертей вследствие заболеваний печени возросло с 9231 случая в 2001 году до 11 575 случаев в 2009-м, причем 70% этих пациентов умерли в стационарах. Госпитализация по поводу ХЗП с 1998 по 2008 год увеличилась примерно на 8,3%. В частности, в 2005 г. в Великобритании было зафиксировано 44 тыс. госпитализаций со средним уровнем смертности 15,5%. Стоимость каждой госпитализации и лечения одного пациента с декомпенсированным заболеванием печени оценивается примерно в 5 тыс. долларов. Учитывая то, что большинство пациентов с ХЗП моложе 60 лет, увеличение их числа представляет собой существенную социально-экономическую проблему для общества в целом.

В данном обзоре представлены перспективы развития гепатологии на ближайшие 5 лет и прогноз ее вероятных достижений в течение последующего 10-летнего периода.

Пятилетние перспективы: на каком уровне развития гепатологии мы будем находиться?

Вирусные гепатиты. Наиболее значимые изменения в лечении ХЗП в течение следующих нескольких лет произойдут в области вирусных гепатитов. В 2011 году были лицензированы первые два противовирусных агента прямого действия (ААПД) для лечения гепатита С (НСV) — телпревир и боцепревир. Эти два препарата являются первыми представителями ингибиторов NS3/4A-протеаз НСV. Оба препарата продемонстрировали великолепную эффективность в лечении как первичных больных НСV с генотипом 1, так и больных с рецидивами НСV-инфекции, повышая эффективность лечения с 40-45%, которая в среднем достигалась при применении стандартной терапии пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) и рибавирином, до 67-73% при применении тройной терапии. Хотя Национальный институт здоровья и клинического качества Великобритании (NICE) одобрил оба этих лекарства в марте 2012 года, все же остается неясным, насколько широко они смогут применяться, учитывая их очень высокую стоимость.

Много других ААПД сейчас находятся во 2-й или 3-й фазе клинических испытаний, проводимых по всему миру. Они включают в себя вторую генерацию ингибиторов протеаз, таких как данопревир и теобувир, а также ингибиторы полимеразы и циклофилина. Большинство клинических испытаний изучают эти агенты в комбинации с ПЕГ-ИФН и рибавирином, хотя уже в ближайшем будущем будут применяться безинтерфероновые режимы лечения, что значительно снизит частоту

побочных эффектов терапии. Например, комбинация ингибитора репликации NS5A дактасвира и ингибитора протеаз NS3 азунопревира без пегинтерферона и рибавирина привела к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) у 4 из 11 больных с генотипом 1 НСV-инфекции, находящихся во 2-й фазе испытаний.

Перспективы внедрения новых препаратов в лечении НСV-инфекции в ближайшие несколько лет представлены в таблице.

Таблица. Перспективы внедрения новых методов лечения вирусного гепатита С			
Годы	Генотип 1	Генотип 2/3	Генотип 4/5/6
2010	ПЕГ-ИФН/рибавирин 48 нед	ПЕГ-ИФН/рибавирин 24 нед	ПЕГ-ИФН/рибавирин 48 нед
2011	ПЕГ-ИФН/Рибавирин/Ингибиторы протеаз в течение 24-48 нед 2-я генерация ингибиторов протеаз		
2015	Генотип 1а: 3 ААПД* или 2 ААПД + рибавирин	2 ААПД или 1 ААПД + рибавирин	2 ААПД или 1 ААПД + рибавирин
	Генотип 1б: 2 ААПД или 1 ААПД + рибавирин		

*ААПД – противовирусные препараты прямого действия (ингибиторы протеаз, комплексные ингибиторы репликации).

В то время как телпревир и боцепревир проявляют свою активность только в отношении вируса генотипа 1, множество других новых агентов эффективны и при других генотипах НСV. В частности, исследователи надеются, что лечение генотипа 4 НСV, который традиционно плохо поддается стандартной терапии, будет революционизировано уже в ближайшие несколько лет. Быстрая эволюция в сочетании с комплексностью лечения НСV напоминает ситуацию, которая сложилась в области лечения ВИЧ-инфекции около 10 лет назад. Это может привести к еще большей специализации гепатологии и появлению еще более узких специалистов — вирусных гепатологов, которые будут лечить больных с осложненной НСV-инфекцией либо самостоятельно, либо в составе региональных мультидисциплинарных команд.

Изучение вирусных гепатитов также способствовало внедрению в гепатологию персонализированной медицины. В частности, изучение широких геномных ассоциаций показало, что генотип интерлейкина-28β (IL28β) может существенно влиять на индивидуальный ответ на лечение ПЕГ-ИФН и рибавирином, особенно у пациентов с генотипом 1 НСV-инфекции. Пациенты с благоприятным СС-генотипом IL28β демонстрируют УВО на уровне 76% по сравнению с 26% у пациентов с ТТ-генотипом, а гетерозиготные пациенты (ТС-генотип) дают промежуточные уровни УВО. Изучение генотипа IL28β уже сейчас позволяет объяснить, почему имеются отличия в уровнях УВО

между различными этническими группами. Многие гепатологи уже сейчас начинают генотипировать своих пациентов для того, чтобы получить ответ на вопрос, применять ли им существующие сегодня стандарты лечения или подождать внедрения в практическую медицину новых ААПД. Несколько следующих лет должны показать, насколько широко генотипирование IL28β будет применяться в клинической практике и какое влияние оно окажет на лечение НСV-инфекции.



С.М. Ткач

которая обычно сопровождается ХЗП. Хороший лечебный эффект, хоть и на небольшом числе пациентов с циррозом печени, был показан для толваптана и еще одного нового препарата этой группы (M002), несмотря на то что большой метаанализ данных по использованию сатаваптана у 1200 больных с циррозами преимуществ этого препарата не показал. По-видимому, несколько последующих лет позволят уточнить роль этой группы препаратов, а также TIPSS в лечении резистентных асцитов. У тех пациентов, которым постановка TIPSS противопоказана, альтернативным методом лечения, который будет внедрен в ближайшие несколько лет, является имплантация подкожного перитонеовезикального шунта (насосная система ALFA).

Трансплантация печени. Несомненно, ортотопическая трансплантация печени (ОТП) является лучшим методом лечения резистентных асцитов, хотя кроме них существует еще достаточно много других показаний. Число показаний для ОТП за последнее десятилетие существенно возросло, также как и число самих операций, однако, к сожалению, реального увеличения числа трансплантируемых донорских органов не произошло. Это четко отражается в увеличении числа больных, которые внесены в листы ожидания для ОТП. Так, если в Великобритании в 1999-2000 гг. в листе ожидания для ОТП находилось 112 пациентов, то в 2008-2009 гг. — уже 338, то есть в 3 раза больше! Безусловно, снижение числа донорских трансплантатов печени следует рассматривать в контексте снижения числа лиц со смертью мозга в результате улучшения безопасности движения на дорогах, эффективности нейрохирургических вмешательств и более эффективного ведения больных с артериальной гипертензией. Ввиду уменьшения количества таких доноров центры трансплантологии должны уделять больше внимания потенциальным донорским органам, полученным от лиц с коронарной смертью, хотя пересадка печени от таких доноров значительно чаще в раннем послеоперационном периоде ассоциируется с развитием острой почечной недостаточности и билиарных стриктур. Тем не менее такой подход в ближайшие несколько лет может привести к совершенствованию хирургических техник и дальнейшему развитию методов экстракорпоральной перфузии, которые сейчас еще находятся в стадии эксперимента.

Ведение больных после ОТП становится все более комплексным. Традиционные иммуносупрессивные агенты, особенно такролимус и циклоспорин, ассоциируются со значительным риском ухудшения почечной функции, развития диабета, гипертензии и злокачественных новообразований, что требует поиска и разработки новых препаратов этого класса. Такие новые препараты, как алфацепт (ингибитор миграции лейкоцитов, связанной с антигеном-3)

Портальная гипертензия. Все гепатологи и гастроэнтерологи ежедневно сталкиваются с последствиями портальной гипертензии, часто развивающимися у больных с ХЗП. Благодаря широкому внедрению вазоактивных агентов, профилактической антибиотикотерапии и улучшению базисной интенсивной терапии смертность вследствие варикозных пищеводных кровотечений значительно снизилась, хотя все равно остается высокой, достигая 15%. Многие из этих смертей приходится на молодых людей, страдающих алкогольной болезнью печени. Недавно проведенное исследование, опубликованное в New England Journal of Medicine, показало, что раннее проведение трансъюлярного внутривенного портосистемного шунтирования (TIPSS) у отдельных пациентов с циррозом печени в стадии В и С по Чайльд-Пью приводит к значительному снижению смертности. К сожалению, широкое распространение данного метода лечения портальной гипертензии ограничено отсутствием достаточного числа специально подготовленных квалифицированных гепатологов и анестезиологов, которые в идеале должны быть в каждой многопрофильной или специализированной больнице.

Другим осложнением портальной гипертензии являются резистентные асциты, которые крайне плохо поддаются лечению. Антагонисты V2-рецепторов вазопрессина, так называемые ваптаны, являются современным и перспективным классом медикаментов, которые уже сейчас играют важную роль в лечении резистентных асцитов и гипонатриемии,

и белатацепт (ингибитор стимуляции цитотоксических лимфоцитов, связанной с антигеном-4), уже показали многообещающие результаты в 3-й фазе клинических испытаний у больных после пересадки почки, причем эти препараты применялись без сопутствующего назначения такролимуса. Подобные клинические испытания в настоящее время проводятся и у больных, которым проведена ОТП.

Алкогольная болезнь печени (АБП). При оценке распространенности АБП лучше всего использовать термин «эпидемия», поскольку ее частота во многих странах очень высока. В то время как смертность от рака и сердечно-сосудистой патологии в развитых странах падает, стандартизированная возрастзависимая смертность вследствие АБП по сравнению с серединой 1970-х годов возросла примерно в 5 раз. Циррозы печени в большинстве развитых стран мира среди причин смерти находятся на 5-6 месте. Это очень важная проблема, поскольку многие пациенты умирают от АБП в молодом и среднем, наиболее трудоспособном, возрасте. Для решения этой проблемы необходимы значительные усилия как со стороны государства, так и со стороны пациентов. Имеются доказательства того, что так называемые короткие вмешательства у отдельных индивидуумов частично снижают алкогольную зависимость.

Нередко пациенты, злоупотребляющие алкоголем, впервые попадают к врачу в связи с развитием острого алкогольного гепатита (ОАГ) – состояния, которое до сегодняшнего дня сопровождается значительной 30-дневной смертностью. Дебаты вокруг того, применять или не применять при алкогольных гепатитах кортикостероиды, не прекращаются. В настоящее время продолжается большое исследование STORAN (Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis), которое охватывает 1200 пациентов с алкогольным гепатитом. Ожидается, что это исследование даст окончательный ответ на этот вопрос в течение ближайших 2-3 лет. Объектом дебатов является также роль N-ацетилцистеина в лечении ОАГ. В недавно завершившемся исследовании было продемонстрировано преимущество в выживании в течение 1 месяца больных, получавших N-ацетилцистеин в сочетании с кортикостероидами по сравнению с пациентами, которые получали только стероиды. Тем не менее это преимущество не распространялось на 6-месячную выживаемость, в связи с чем повсеместное рутинное применение N-ацетилцистеина при ОАГ пока не рекомендуется.

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проведенного во Франции и Бельгии, по изучению эффективности ортотопической трансплантации печени у некоторых отобранных пациентов с тяжелыми ОАГ, не отвечающих на лечение кортикостероидами (при использовании Лилльской модели). Это исследование показало, что среди 26 пациентов с острым алкогольным гепатитом, отобранных для ОТП, 6-месячная выживаемость составила 77% по сравнению с 23% пациентов, которым ОТП не проводилась. Как известно, в настоящее время первый эпизод ОАГ не является показанием для ОТП. Однако в свете полученных данных этично ли будет откладывать некоторым больным с ОАГ в ОТП в дальнейшем? Этот вопрос также требует своего решения уже в ближайшие годы.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Как уже отмечалось выше, НАЖБП является состоянием, распространенность которого в западных странах стремительно возрастает в связи с эпидемией ожирения. Особенно

тревожным является резкое увеличение детского ожирения и развитие вследствие НАЖБП циррозов печени уже в подростковом периоде. Исследования, проведенные в США, показали, что циррозы вследствие НАЖБП диагностируются у все большего числа молодых людей. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) также очень тесно связана с ожирением (более тесно, чем любой другой вид рака у мужчин), и число таких пациентов значительно увеличилось как в западных странах, так и во всем мире.

В настоящее время изучаются новые виды лечения, препятствующие прогрессии стеатогепатита в цирроз печени при НАЖБП. В частности, заканчивается большое исследование FELINE по изучению антифибротических эффектов блокаторов рецепторов ангиотензина II (лосартан) у больных стеатогепатитом. Его результаты будут опубликованы в ближайшие 2-3 года.

Гепатоцеллюлярная карцинома. Распространенность ГЦК также возрастает по всему миру, это связано с факторами, уже обсужденными выше. Благодаря широкому применению топической терапии, в частности трансартериальной химиоэмболизации и радиочастотной абляции, прогноз у многих больных с ГЦК значительно улучшился. Сейчас активно изучается применение этих методов с целью понижения стадии ГЦК и ее соответствия критериям, необходимым для ОТП. Ингибитор тирозинкиназы сорафениб уже прочно вошел в рутинную клиническую практику ведения больных с ГЦК. Сейчас изучается его эффективность в сочетании с трансартериальной химиоэмболизацией, причем результаты ожидаются уже в ближайшие годы. Ингибиторы тирозинкиназы второго поколения теоретически дают меньше побочных эффектов и в настоящее время также активно развиваются.

Фиброз печени и его обратимость. Последние два десятилетия характеризуются значительным прогрессом в нашем понимании молекулярных и клеточных основ фиброза печени. Проведенные исследования изменили прочно установившуюся догму о том, что цирроз печени является необратимым состоянием. Большое число новых агентов в эксперименте продемонстрировали многообещающие результаты не только в остановке прогрессирования фиброза, но и в его обратном развитии. Например, в экспериментальном исследовании WAFТ-C продемонстрированы антифибротические эффекты варфарина у больных, которым произведена ОТП по поводу вирусного гепатита С. Тем не менее пока не удается полностью перенести экспериментально полученные данные в область клинического применения, что тормозит развитие и внедрение новых антифибротических препаратов. Главным препятствием при этом является надежность и воспроизводимость данных биопсии печени со свойственными ей ограничениями, такими как осложнения и ошибки, связанные с забором и оценкой биоптатов.

Неинвазивный мониторинг фиброза печени при помощи теста FibroScan и сывороточных маркеров сейчас уже является неотъемлемой частью рутинной клинической практики, хотя их чувствительность в диагностике промежуточных стадий фиброза пока сомнительна. Магнитно-резонансная эластография печени рассматривается как новая и многообещающая диагностическая процедура. Ближайшие годы покажут, насколько широко она сможет применяться в рутинной клинической практике для установления стадии фиброза печени, поскольку самым важным фактором, препятствующим ее внедрению,

является высокая стоимость. И наконец, существует настоятельная необходимость развития универсального неинвазивного маркера печеночной функции – своеобразного гепатологического эквивалента скорости клубочковой фильтрации при заболеваниях почек, который бы позволял гепатологам осуществлять эффективный мониторинг больных с циррозом печени. Можно надеяться, что уже в ближайшие годы в этой области будет достигнут существенный прогресс (более подробно о возможностях и перспективах методов неинвазивной диагностики фиброза печени можно узнать из статьи С.М. Ткача «Неинвазивная диагностика фиброза печени» в тематическом номере 3У «Гастроэнтерология» № 2/2012. – Прим. ред.).

Десятилетние перспективы: в каких изменениях нуждается гепатология?

Молекулярная гепатология. Наступающая эра молекулярной гепатологии будет способствовать пересмотру многих существующих алгоритмов диагностики и лечения, что выведет гепатологию на качественно новый уровень. В качестве одного из примеров можно привести упоминавшееся выше клиническое значение генотипирования IL28β при HCV-инфекции, которое уже сегодня начинает внедряться в клиническую практику. Совершенствуются также подходы к стратификации риска больных с АБП, основанные на изучении генома. Молекулярное изучение особенностей ГЦК может изменить подходы к лечению, сделав его более персонализированным. Недавно начавшееся исследование PIANO по изучению анти-CXCL10-моноклональных антител у больных с первичным билиарным циррозом печени, плохо поддающимся обычной терапии, является примером применения молекулярного таргетного лечения в гепатологии. Дальнейшее развитие в ближайшие 10 лет гепатология может получить при внедрении достижений, полученных уже сегодня при изучении стволовых клеток печени. Если мы хотим, чтобы наши пациенты имели реальные преимущества от достигнутых научных достижений, мы должны активно развивать и лоббировать не только прикладную, но в первую очередь фундаментальную гепатологию.

Искусственная печень и дальнейшее развитие трансплантологии. Как уже указывалось выше, в настоящее время мы все чаще сталкиваемся с молодыми пациентами, умирающими от острой или хронической печеночной недостаточности, которая обычно ассоциируется со злоупотреблением алкоголем. Традиционно сложившееся мнение о том, что такие пациенты имеют плохой прогноз, нередко препятствует их доступу к возможностям интенсивной терапии. С этической и медицинской точки зрения это неправильно, в связи с чем гепатологи более тесно и продуктивно должны общаться с врачами интенсивной терапии.

Развитие и широкое клиническое применение искусственных и биоискусственных устройств, поддерживающих печеночную функцию, так называемой искусственной печени, значительно поможет при лечении тяжелой печеночной недостаточности, увеличивая шансы больных на выживание. Хотя такие системы начали применяться более 30 лет назад, последние успехи в изучении патофизиологии печеночной энцефалопатии в сочетании с лучшей биосовместимостью этих устройств могут привести к значительному прогрессу в этой области в течение ближайшего десятилетия.

Серьезного обсуждения и дискуссии уже в недалеком будущем потребуют многие вопросы трансплантологии. Учитывая недостаток донорских органов и все возрастающее число больных, которые находятся на листе ожидания, необходимо серьезно рассматривать различные альтернативные стратегии поддержания больных с острой или хронической печеночной недостаточностью, нуждающихся в ОТП. В этом плане следует брать пример с системы трансплантации органов в Испании, которая за сравнительно короткий период времени (10-20 лет) добилась наивысших уровней приживляемости донорских органов и вышла в мировые лидеры трансплантологии. Для того чтобы Украина, где трансплантология еще находится в зачаточном состоянии, добилась хоть сколько-нибудь значимых успехов в этой области, в ближайшие 10-15 лет потребуются огромные усилия как со стороны самих медиков, так и со стороны политиков и средств массовой информации, направленные на изменение общественного и индивидуального мнения в отношении пересадки донорских органов.

Совершенствование системы гепатологической помощи. Наконец, серьезным вопросом является то, как должна развиваться в будущем гепатологическая служба и кто должен ее развивать? В настоящее время только около 15% гастроэнтерологов позиционируют себя гепатологами, причем две трети из них работают в центрах трансплантации органов или в специализированных гастроэнтерологических центрах. При этом считается, что у 60% стационарных больных и 30% новых амбулаторных пациентов основной гастроэнтерологической патологией является заболевание печени.

Во многих странах мира из-за недостатка гепатологических центров и/или большого расстояния между ними доступ пациентов к специалисту-гепатологу существенно ограничен (Украина, вообще не имеющая гепатологических центров, соответствующих мировому уровню, даже не рассматривается). В некоторых странах Европы приняты Национальные программы развития гепатологии, предусматривающие соответствующее обучение и повышение квалификации врачей-гастроэнтерологов, а также введение к 2016 году штатных должностей гепатолога во всех госпиталах общего профиля. К сожалению, даже в развитых странах с экономической точки зрения это осуществить непросто. Поэтому большое внимание уделяется и в дальнейшем будет уделяться совершенствованию и внедрению единых стандартов гепатологической помощи по аналогии, например, с эндоскопическими стандартами, которые уже революционизировали эту область гастроэнтерологии. Представляется, что в недалеком будущем будут подготовлены специалисты-гепатологи нового типа – так называемые общественные или семейные гепатологи, обученные оказывать гепатологическую помощь на дому. Такие специалисты совместно с семейными врачами должны будут играть ведущую роль в оказании паллиативной помощи больным с конечными стадиями ХЗП.

Таким образом, ближайшее десятилетие должно показать, насколько быстро будут совершенствоваться диагностика и лечение заболеваний печени. Очень важно, чтобы гастроэнтерологическое сообщество все время было на переднем крае ожидаемых перемен, а врачи постоянно помнили, что они всегда будут ответственны за то, чтобы всем нашим многочисленным пациентам был доступен наивысший на сегодняшний день уровень оказания медицинской помощи.