

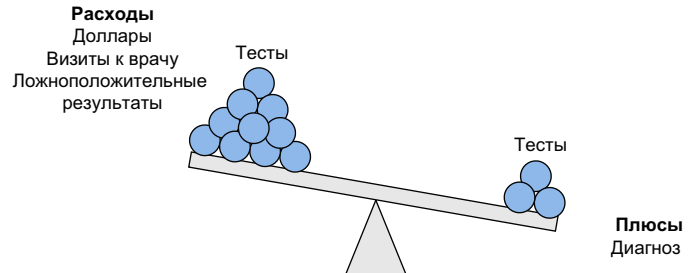
# Выбор редакции

Richard Moreau\*, Ramon Bataller, Thomas Berg, Jessica Zucman-Rossi, Rajiv Jalan

## СТАТЬЯ МЕСЯЦА

### Развернутое обследование пациентов с нарушением биохимических показателей функции печени экономически выгодно

Самой частой причиной направления к гепатологу является необходимость выяснить причину нарушения биохимических показателей функции печени. Tapper et al. опубликовали результаты важного исследования, в котором методом математического моделирования оценивалась экономическая эффективность двух различных подходов к обследованию. В исследовании были проанализированы данные около 10 000 пациентов из Великобритании и США. Ученые сравнили экономическую эффективность развернутого обследования, при котором сразу назначался комплекс анализов, и поэтапного подхода, при котором анализы выполнялись пошагово. Результаты исследования впервые показали, что развернутый подход дешевле, связан с меньшим количеством визитов к врачу, но дает больше ложноположительных результатов. Данное исследование поможет улучшить качество оказания амбулаторной медицинской помощи этим пациентам.



При обследовании для выявления патологии печени, если высока вероятность распространенного заболевания, работает принцип «чем меньше, тем лучше»

Tapper et al. 2017

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

### ГЦР при хроническом гепатите В, полногеномное секвенирование как метод дифференциальной диагностики многоочагового и метастатического рака печени, ГЦР как исключение из шкалы MELD

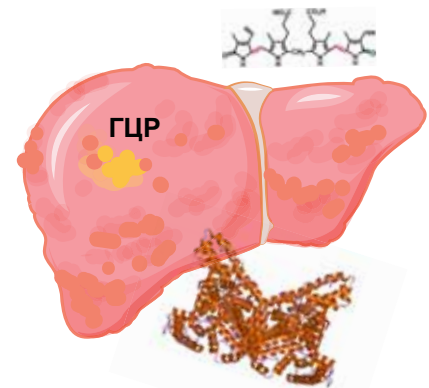
В настоящее время известно, что ГЦР может развиваться у пациентов с метаболическим синдромом без предшествующего цирроза печени, однако частота развития ГЦР без цирроза при хроническом гепатите В (ХГВ) неизвестна. Chayanupatkul et al. изучили данный вопрос в исследовании с участием больных ХГВ, наблюдавшихся в системе Управления по делам ветеранов США. Они показали, что цирроз отсутствует менее чем у 10 % пациентов с ХГВ-связанным ГЦР. Главными факторами риска ГЦР без цирроза при ХГВ были афроамериканское или азиатское происхождение, семейный анамнез ГЦР и артериальная гипертензия. Авторы предложили проводить скрининг на ГЦР при отсутствии цирроза у пациентов афроамериканского или азиатского происхождения с семейным анамнезом ГЦР или артериальной гипертензией.

Из-за активных канцерогенных процессов в печени рак этого органа связан с высоким риском многоочаговости и

внутрипеченочного метастазирования. Внутрипеченочные метастазы и многоочаговые опухоли сильно различаются по особенностям развития и клиническому прогнозу, однако дифференцировать их клинически и гистологически может быть очень сложно. С помощью полногеномного секвенирования Furuta et al. провели анализ различий между внутрипеченочными метастазами и многоочаговыми опухолями печени и показали его важность перед выбором лечения множественных опухолей печени.

Пациенты с ГЦР, попавшие в список ожидающих трансплантацию печени, с большей вероятностью получают трансплантат, чем пациенты с хронической печеночной недостаточностью на основании шкалы MELD. Bhat et al. проанализировали результаты 5-летнего опыта применения новой шкалы, разработанной для учета разницы в опухолевой нагрузке пациентов с ГЦР, ожидающих трансплантацию. Ученые показали, что новая балльная система MELD для ГЦР, учитывающая динамику опухолевого роста и количество узлов, способствует справедливому распределению трансплантатов без отрицательного влияния на выживаемость пациентов и трансплантатов.

Общая выживаемость (ОВ) — это составной клинический оцениваемый показатель при ГЦР. Он обусловлен взаимным влиянием цирроза и злокачественного новообразования на возможную причину смерти пациента. Шкала ALIBI — это показатель нарушения функции печени при ГЦР, основанный на определении уровня альбумина и билирубина. Однако данная шкала не подвергалась перекрестной проверке, особенно при ГЦР промежуточных стадий, когда ОВ очень вариабельна. Pinato et al. провели ретроспективный анализ



Pinato et al. 2017

## ВЫБОР РЕДАКЦИИ

прогностической ценности шкалы ALIBI в оценке ОВ в крупном многоцентровом исследовании с участием 2426 пациентов (из Европы, США и Азии), причем у 1461 из них был ГЦР промежуточных стадий после хемотерапии. **Исследователи показали, что шкала ALIBI является точным и воспроизводимым прогностическим маркером у больных ГЦР, включая пациентов, получивших хемотерапию.** Эти результаты означают, что шкалу ALIBI можно использовать в качестве классификационного биомаркера функциональных резервов печени в обычной клинической практике.

### НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП) Стеатоз печени и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время появляется все больше данных, подтверждающих связь НАЖБП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако, предрасполагают ли факторы риска ССЗ к развитию НАЖБП, до сих пор неизвестно. В своем новом исследовании Ma et al. проспективно изучили влияние стеатоза печени на факторы риска ССЗ и влияние этих факторов на впервые выявленную жировую дистрофию печени. В **исследуемой когорте из 1051 пациента среднего возраста** частота жировой дистрофии печени исходно составляла 18 %. Исходная жировая дистрофия печени была связана с повышением частоты впервые выявленных артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. В параллельном анализе было показано, что **у лиц с артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и сахарным диабетом 2-го типа исходно повышен риск развития стеатоза печени за период наблюдения по сравнению с лицами без факторов риска.** Данное исследование доказывает взаимное влияние стеатоза печени и факторов риска ССЗ.

### ГЕПАТИТ С

#### Лечение хронического гепатита С в зависимости от стадии фиброза уходит в прошлое; реинфицирование HCV и спонтанное излечение у ВИЧ-положительных МСМ — две стороны одной медали

Стратегия лечения хронического гепатита С в зависимости от стадии фиброза направлена на помощь пациентам, которые особо нуждаются в лечении из-за вы-

сокого риска осложнений. Эта стратегия основана на том, что противовирусную терапию назначают ранее не получавшим лечения пациентам по мере прогрессирования заболевания. Однако этот подход связан с риском неправильной классификации пациентов из-за ограничений диагностики фиброза и не принимает во внимание широкое влияние гепатита С на жизнь пациента. Deuffic-Burban et al. с помощью математической модели оценили влияние различных стратегий лечения в трех странах: Франции, Италии и Великобритании. **Наиболее эффективной в снижении 5-летней заболеваемости циррозом, частоты печеночных осложнений и смертности от заболеваний печени стала универсальная терапия.** На 2-м месте была стратегия начала терапии при фиброзе  $\geq$  F2; она снижала указанные выше показатели, но в меньшей степени. Назначение терапии при фиброзе  $\geq$  F3 не снижало заболеваемость циррозом и только умеренно влияло на частоту печеночных осложнений. Полученные результаты (и это подчеркивается в редакционной статье Hellard et al.) говорят о безнадежном устаревании рекомендаций, которые ограничивают назначение противовирусных препаратов прямого действия.

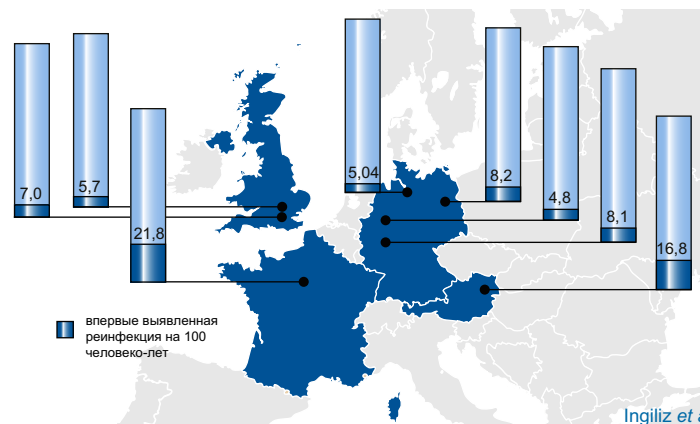
Реинфекция HCV — это большая проблема в лечении ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и мужчин, вступающих в половую связь с мужчинами (МСМ), если пациенты не изменяют свой образ жизни. Ingiliz et al. провели самое крупное на сегодня исследование и определили частоту повторного заражения HCV у ВИЧ-инфицированных МСМ из 7 городов Европы, которые либо спонтанно излечились от гепатита С, либо прошли успешное лечение. Ученые изучили потенциальные факторы, влияющие на спонтанное излечение. **Авторы выявили**

**высокую частоту реинфицирования (7,3 на 100 человеко-лет); это означает, что практический каждый третий пациент будет заражен вновь через 5 лет.** Повторное заражение было обнаружено у 43 % пациентов, которые излечились после первой реинфекции; были отмечены даже единичные случаи третьей и четвертой реинфекций. Частота спонтанного излечения от HCV-инфекции повысилась с 15,6 % после первой реинфекции до 28,6 % — после второй. Спонтанно излечившиеся после первичной инфекции пациенты имели более высокую вероятность повторного излечения по сравнению с пациентами, которые получали лечение. Исследование подтвердило предыдущие региональные отчеты о высоком уровне реинфицирования у МСМ; оно также поднимает вопрос о необходимости профилактики в группах риска в Европе и возможности формирования частичного защитного иммунитета после спонтанного самоизлечения.

### ГЕПАТИТ В

#### Влияние аминокислотных замен в поверхностном антигене HBV недооценивается; снижение кзкДНК при длительном лечении аналогами нуклеозидов

Концентрация поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) считается сурrogатным маркером уровня транскрипционно активной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в гепатоцитах и может быть важным вирусологическим маркером оценки активности заболевания и ответа на лечение, особенно при ориентации на функциональное излечение. До сих пор мало известно о влиянии аминокислотных замен в HBsAg на уровень его секреции и антигенность, что в конечном итоге влияет



Ingiliz et al, 2017

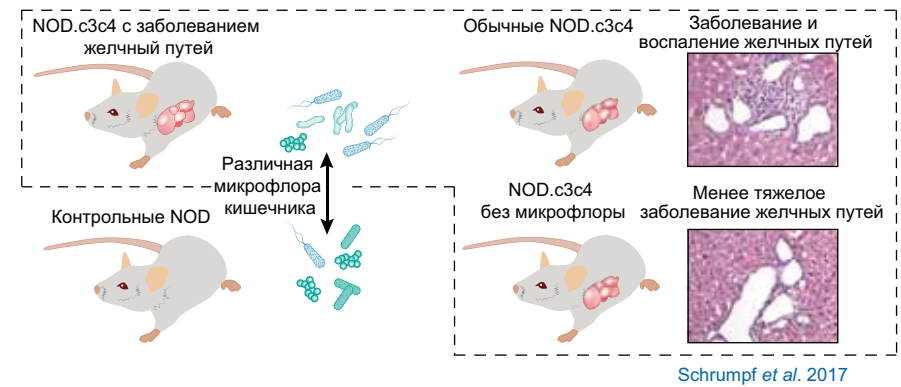
на результаты количественного анализа HBsAg доступными на сегодня тест-системами. Целью исследования Xiang et al. было выявить новые мутации в поверхностном белке, которые коррелируют с более низким уровнем HBsAg по результатам анализа, в популяции из 230 не получавших лечения HBeAg-положительных пациентов. Ученые обнаружили несколько новых аминокислотных замен в поверхностном белке HBV за пределами детерминанты «а», которые были связаны с низким сывороточным уровнем HBsAg и ДНК HBV. Эксперименты *in vitro* показали, что эти мутации могут нарушать выделение вирионов, изменять антигенность или влиять на репликацию HBV, снижая таким образом уровень HBsAg. Это исследование поможет лучше понять механизмы изменения уровня HBsAg и подчеркивает важность осторожной оценки клинической значимости HBsAg.

Мини-хромосома HBV, кзкДНК, которая находится в ядре гепатоцитов, известна своей устойчивостью к противовирусной терапии. Считается, что на нее невозможно существенно повлиять пероральными нуклеозидными ингибиторами полимераз, которые подавляют только обратную транскрипцию. Однако количество кзкДНК может уменьшаться при естественном делении и гибели клеток при длительном лечении аналогами нуклеозидов, но это до сих пор не было доказано. В исследовании Lai et al. было продемонстрировано 99%-е снижение уровня кзкДНК и общей внутрипеченочной ДНК HBV по данным биопсии печени у пациентов, постоянно получавших аналоги нуклеозидов в течение 12 лет. Тогда как уровни внутрипеченочной прегеномной РНК HBV были ниже порога определения у 40 % пациентов, уровни HBsAg снижались только на 71 %. Исследование показывает, что современные препараты не позволяют добиться элиминации HBsAg в сыворотке у большинства пациентов, но ставит вопрос, можно ли добиться устойчивого снижения кзкДНК и связано ли это с лучшими исходами.

## ГЕПАТИТ D

### Повышение смертности от гепатита D у ВИЧ-инфицированных в Швейцарии

В научной литературе хорошо описано, что HDV-инфекция в целом ускоряет HBV-опосредованное повреждение печени, однако опубликовано недостаточно крупных проспективных исследований, оценивающих распространенность и долгосроч-



Schrumpf et al. 2017

ные последствия гепатита D у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HBV, получающих противовирусную терапию с тенофовиром. Beguelin et al. описали основные эпидемиологические характеристики HDV-инфекции и оценили ее влияние на исходы в проспективном исследовании Swiss HIV Cohort Study (SHCS), в котором 15 % пациентов с ВИЧ/HBV были инфицированы HDV. **Вероятность смерти у этих пациентов во время наблюдения была в 2 раза выше по сравнению с лицами без HDV, при этом вероятность смерти от заболевания печени (включая ЦПР) была в 8 раз выше.** Результаты этого исследования подчеркивают необходимость системного скрининга на HDV-инфекцию и тщательного мониторинга HDV-инфицированных пациентов, а также важность разработки и оценки новых методов лечения хронического гепатита D.

## МИКРОБИОМ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

### Микрофлора кишечника играет важную роль в заболеваниях желчных путей

Воспалительные заболевания желчных путей связаны с воспалительным процессом в кишечнике, что указывает на возможную роль кишечных микроорганизмов в воспалении желчных путей. Schrumpf et al. провели исследование, чтобы выяснить роль микрофлоры кишечника в развитии заболеваний желчных путей у мышей NOD.c3c4, у которых спонтанно развивается данная патология. **Это исследование впервые продемонстрировало тесную связь между микрофлорой и патологией желчных путей: у мышей NOD.c3c4 без микрофлоры заболевание имело более легкое течение.** Эта работа открывает новую страницу в изучении иммунологии воспалительных заболеваний желчных путей.

## ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ

### Детям с варикозным расширением вен высокого риска необходимо проводить первичную профилактику

Первичная профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у взрослых с циррозом полностью изменила лечение этих пациентов, однако неизвестно, насколько это целесообразно у детей с портальной гипертензией. Duche et al. проанализировали данные 1300 детей с портальной гипертензией цирротического и нецирротического происхождения. **Ученые неопровержимо доказали, что варикозные расширения вен высокого риска можно определить по размеру узлов и наличию красных полос и что первичная профилактика — это безопасная процедура, значительно снижающая риск кровотечения.** Данная статья должна стать импульсом к изменению сложившейся клинической практики и к развитию скрининга и первичной профилактики у детей с высоким риском кровотечений из варикозно-расширенных вен.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

### Сердечная функция определяет исход после трансплантации

Оценка сердечной функции при циррозе и ее влияние на исходы после трансплантации печени остаются нерешенной проблемой, и это может быть обусловлено методикой определения сердечной функции. Желудочно-артериальное взаимодействие (ЖАВ) отражает связь между функцией левого желудочка и эффективной артериальной нагрузкой. Shin et al. из Кореи выполнили анализ данных более 900 пациентов, в котором они оценивали изменения ЖАВ у пациентов с циррозом и связь этого показателя со смертностью

## ВЫБОР РЕДАКЦИИ

после трансплантации печени по любой причине за 30 мес. **Исследование подтвердило, что пациенты с циррозом имеют нарушения сердечной функции, и впер-**

**вые показало, что у пациентов с высоким ЖАВ значительно более высокая смертность, даже при контроле заболевания печени.** Если эти результаты будут

подтверждены другими исследователями, возможны изменения в методике оценки сердечной функции у пациентов с циррозом после трансплантации печени.

---

**Richard Moreau\*** at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, Universite Paris Diderot, Paris, France DHU UNITY, Service d'Hepato­logie, Hopital Beaujon, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflammex, ComUE Sorbonne Paris Cite, Paris, France.

\* Автор, ответственный за переписку. *E-mail:* richard.moreau@inserm.fr

**Ramon Bataller** at Division of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.

**Thomas Berg** at Section Hepatology, Clinic for Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany.

**Jessica Zucman-Rossi** at Inserm UMR-674; Genomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides; IUH; Paris, France; Universite Paris Descartes; Labex Immu­no-oncology; Faculte de Medecine; Sorbonne Paris Cite; Paris, France.

**Rajiv Jalan** at Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Hospital, UK.