

Алгоритм діагностики і лікування хворих з гастроентерологічною патологією: Метод. рекомендації для лікарів. Ч. 4

- *Тематика Гастроентерологія*
- *Автор Головченко О.І., Самойлов О.І., Носова І.А., Запорожець О.М.*
- *Опубліковано в Вінниці: ТОВ «Консоль», 2007.- 124 с*

4. ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

4.1. Хронічні гепатити

Хронічний гепатит - це запальне захворювання печінки, що триває більше 6 місяців, причому маркером запалення є біохімічний синдром цитолізу (гіперферментемія - АЛТ, АСТ).

Скарги хворих на хронічні гепатити на відміну від результатів спеціальних досліджень для вибору і контролю ефективності терапії практичного значення не мають. Це пов'язане з тим, при даній патології виявляються симптоми загального характеру, що відносяться до астеничного, диспепсичного і больового синдромів. Здебільшого пацієнтів турбує, швидка втомлюваність, зниження працездатності, порушення сну, нервозність, зниження апетиту, нудота, ниючий біль або відчуття важкості в правому підребр'ї. У ряді випадків, навіть при наявності активного запального процесу, хворі можуть зовсім не скаржитись, а незначні ознаки ураження печінки, що виявляються при опитуванні, вони схильні пояснювати іншими причинами.

В теперішній час терапія хронічних гепатитів етіологічна. Тому і класифікація - етіологічна. Дане положення принципове тому, що терапія хронічних гепатитів різна. Виділяють: хронічний вірусний гепатит В, Д, С, аутоімунний, лікарський і хронічний гепатит, що не класифікується. Далі відмічають фазу перебігу: активна, субактивна, неактивна. Принципове значення для терапії хронічних вірусних гепатитів має виділення фази реплікації вірусного геному (HBe-антиген позитивний, наявність HBV ДНК, HCV РНК), інтеграції (наявність HBs-антигену) або елімінації (виявлення тільки антитіл до вірусного геному).

Обов'язкові методи дослідження для пацієнтів з патологією органів травлення.

Основні методи дослідження:

біохімічні синдроми - цитолітичний: рівень АЛТ, АСТ; синдром запалення: тимолова проба, гамма-глобуліни; синдром холестазу: рівень лужної фосфатази, прямої фракції білірубину; синдром печінкової недостатності: рівень альбуміну в крові, β - ліпопротеїдів, протромбіну, холінестерази;

УЗД: діаметр воротньої вени, розміри селезінки, тому що реєстрація відхилень свідчить про цироз печінки в стадії компенсації;

фіброгастроскопія (стан вен стравоходу для виключення цирозу печінки в стадії компенсації); дуоденальне зондування (мікроскопія порцій В і С для виключення холециститу або холангіту).

Додаткові дослідження проводять за показаннями в залежності від захворювання, що передбачається:

титр гладком'язевих, мітохондріальних і антинуклеарних антитіл, якщо дослідження на маркери вірусних гепатитів негативні і є підозра на аутоімунний гепатит;

рівень церулоплазміну (підозра на хворобу Вільсона — Коновалова);

альфа-фетопротеїн і ферітин крові, комп'ютерна томографія (при підозрі на гепатому), тому, що рак печінки серед онкологічних проблем гастроентерології зустрічається в 13 % випадків.

Лікування:

I. Заходи загального характеру передбачають усунення шкідливих ксенобіотиків (алкоголь, хімікати, гепатотоксичні медикаменти: тетрациклін, нестероїдні протизапальні, транквілізатори, антидепресанти). Необхідно відпочивати вдень, виключити працю вночі, відрядження. Дієта має бути повноцінною. Обмеження в харчуванні виправдані тільки у випадках ураження інших органів травлення. Призначаючи дієту, необхідно враховувати індивідуальні звички хворого (є такі, що люблять шашлик!), переносність харчових продуктів. Виключають смажене, гостре, продукти, що містять важкоплавкі жири, харчові барвники або домішки, консерванти. За показаннями для нормалізації травлення при наявності ентеритного синдрому призначають ферментні препарати, що не містять жовч мезим, мезим форте 10000, пангрол по 1-2 т. 3 р. на добу після їжі в усіх випадках раціонально використання урсофальку по 10 мг/кг. Це важливо. Антиоксидатні препарати типу Берлітрон. Починати терапію бажано з ін'єкції Берлітрону по 300 мл в/в поступово на 200 мл фізрозчину №10.

Адаптогени (по 1 чайній ложці на день настоянки елеутерококу, лимонника, заманихи на гарячій воді, тому, що хворих турбує астенія).

II. Хронічний гепатит асоційований з вірусом гепатиту С (ХГС).

Лабораторна діагностика.

Виявлення RNA-HCV вважається «золотим» стандартом у діагностиці ГС і підтвердженні позитивних результатів виявлення антитіл до HCV. Для індикації RNA-HCV використовується полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в якісному і кількісному варіантах. Головною перевагою методу є його дуже висока чутливість. Так, наприклад, тест-система на гепатит С «Амплікор» фірми «Хоффман-Ла Рош» дозволяє знайти від 1000 копій RNA-HCV у 1 мл зразку. Метод незамінний при аналізі серонегативних пацієнтів на найбільш ранніх стадіях інфекційного процесу. У той же час визначення RNA-HCV дозволяє уточнити, чи є анти-HCV свідченням активної чи лише перенесеної в минулому інфекції. RNA-HCV можна виявити в крові вже через 1-2 тижні після зараження. При гострому ГС віремія з'являється на короткий термін, але саме RNA-HCV є першим маркером інфекції.

При ХГС RNA-HCV виявляється, як правило, у період активації інфекційного процесу. RNA-HCV – маркер реплікації вірусу ГС – можна виявити не тільки в плазмі, але й у лейкоцитах, тканині печінки. При цьому можлива персистенція HCV у лейкоцитах за відсутності його в плазмі. Припускають, що у випадку низького рівня віремії, коли RNA-HCV не вдається знайти в плазмі, підвищення концентрації вірусу в одиниці об'єму при одержанні лейкоцитарної маси крові дозволяє збільшити імовірність виявлення RNA-HCV у досліджуваному зразку.

Відзначено велику надійність детекції RNA-HCV. У хворих на ХГС, навіть за відсутності RNA-HCV у сироватці крові, вона може виявлятися в тканині печінки, тобто відсутність віремії не виключає наявності персистуючої інфекції. У кожного третього хворого з латентною формою ГС RNA-HCV виявляється тільки в гепатобіоптатах. Багато авторів указує на пряму істотну кореляцію між наявністю в крові анти-HCV_{cor} IgM і RNA-HCV.

При ознайомленні з біохімічними показниками крові привертає увагу значна нестабільність рівня АЛТ у хворих на ХГС. У 49-67% хворих на ХГС із початковим нормальним рівнем АЛТ упродовж

декількох місяців спостереження виявляється хоча б однократне її підвищення, а в 80% хворих, які мали початкове підвищення АЛТ, хоча б однократно фіксувався нормальний рівень.

Противірусна терапія при хронічному гепатиті С.

Існує 4 варіанти терапії ХГС, що у порядку зростання ефективності можна розмістити у такий спосіб:

- монотерапія ІФН-альфа;
- ІФН-альфа + рибавірин;
- монотерапія пег-ІФН;
- пег-ІФН + рибавірин.

На стадії клінічних випробувань знаходиться левовірин — лівообертаючий ізомер рибавірину, що, за попередніми даними, рідко спричиняє побічну дію.

В лікуванні хворих на ХГС використовуються ІФН-альфа. Серед найбільш якісних препаратів — Роферон-А. Цей препарат відзначається відсутністю в його складі сироваткового альбуміну людини, який виконує роль стабілізатора в інших формах препаратів ІФН. Це забезпечує високу стабільність препарату, знижує ризик розвитку алергічних реакцій, усуває небезпеку передачі вірусних патогенів, а також виключає можливість утворення антитіл до комплексу «ІФН+альбумін» при порушенні рекомендованих умов зберігання препарату. На початку лікування Роферон-А призначається в дозі 6 млн МО підшкірно або внутрішньом'язево 3 рази на тиждень впродовж 3 місяців, потім 3 млн МО 3 рази на тиждень впродовж ще 3-х місяців для закріплення повної біохімічної відповіді (повна нормалізація показників АЛТ).

Монотерапія ІФН рекомендується в якості стартової за наявності наступних умов: генотип HCV 2 або 3; наявність помірного ступеня активності процесу і мінімального фіброзу за даними біопсії печінки; невисокий рівень РНК HCV (менше 2×10^6 копій/мл); низький рівень активності АЛТ (< 3 норм), що реєструється до початку терапії ІФН; молодий вік (до 40 років) на момент інфікування; жіноча стать, відсутність надлишкової маси тіла; відсутність підвищеного рівня заліза в сироватці крові; відсутність холестазу.

Основними протипоказаннями до противірусної терапії є тяжкі супутні захворювання (серцево-судинної системи, легень, нирок, декомпенсований цукровий діабет, психічні розлади тощо), аутоімунні захворювання, декомпенсований цироз печінки, цитопенічний синдром (тромбоцитів менше, ніж 100 000 в 1 мл, лейкоцитів менше 3000 в 1 мл), наркоманія. Небезпечно лікування ІФН хворих з декомпенсованим цирозом печінки у зв'язку з частим розвитком цитолітичної кризи (значно підвищується активність амінотрансфераз), в основі якого лежить загибель інфікованих гепатоцитів під дією стимульованих інтерфероном цитотоксичних Т-лімфоцитів. Фактором ризику розвитку в наступному дисфункції щитовидної залози є наявність антитіл до її мікросомів перед початком терапії ІФН-альфа. Таким чином, до призначення інтерферонотерапії доцільний період спостереження, під час якого повторно досліджують маркери реплікації вірусу, оцінюють можливі протипоказання до лікування, а також прогностичні фактори відповіді на нього.

Найбільш ефективна доза ІФН і тривалість курсу терапії остаточно не встановлені. Запропоновано такі схеми лікування: ІФН-альфа від 3 млн МО до 6 млн МО 3 рази на тиждень впродовж 6—12 місяців; ІФН-альфа по 6 млн МО 3 рази на тиждень впродовж 6 місяців з подальшою корекцією дози препарату залежно від активності АЛТ і продовженням лікування до 12 місяців; ІФН-альфа

по 6 млн МО щодня 2 тижні, потім по 3 млн МО 3 рази на тиждень до 6 місяців; відповідь у 2 рази вища порівняно з ІФН-терапією по 3 млн МО 3 рази на тиждень впродовж 6 місяців (46,6—21,3%); ІФН-альфа по 3 млн МО щодня 12 місяців; відповідь вища порівняно з ІФН-терапією по 6 млн МО 3 рази на тиждень впродовж 12 місяців (77,5-22,5%).

Для оцінки ефективності протівірусної терапії використовують біохімічні, вірусологічні і гістологічні критерії ремісії, що не завжди збігаються. Розрізняють первинну і стабільну ремісію. Первинна ремісія може бути біохімічною, вірусологічною або повною:

- біохімічна ремісія — нормалізація активності АЛТ у ході лікування, підтверджена не менш, як двома послідовними аналізами, проведеними з місячним інтервалом;
- вірусологічна відповідь — негативний результат дослідження крові на наявність РНК HCV методом ПЛР на момент закінчення лікування;
- повна ремісія — нормалізація рівня активності АЛТ і негативний результат дослідження крові на наявність РНК HCV методом ПЛР на момент закінчення лікування.

Уявлення про реальність досягнення стійкої відповіді при лікуванні хворих на ХГС можна одержати вже в ході терапії. Швидке зникнення віремії при ХГС, більш достовірно ніж динаміка активності амінотрансфераз, засвідчує ймовірність досягнення стійкої відповіді. Розрізняють такі види стабільної ремісії:

- біохімічна ремісія — збереження нормальних показників АЛТ упродовж 6-12 місяців після завершення терапії;
- вірусологічна — негативний результат дослідження крові на наявність РНК HCV методом ПЛР через 6 місяців і більше після завершення терапії;
- повна ремісія — збереження нормального рівня активності АЛТ і негативного результату дослідження крові на наявність РНК HCV методом ПЛР через 6 місяців і більше після завершення курсу лікування.

Оцінка ефективності терапії ХГС ІФН-альфа проводиться на 12-му тижні терапії, у випадку відсутності ранньої вірусологічної відповіді терапія ІФН-альфа скасовується у зв'язку з низькою імовірністю вірусологічної відповіді. При інтерферонотерапії ХГС (на відміну від ХГВ) цитолітичний криз не спостерігається, що, насамперед, пов'язано з розбіжностями в патогенезі цих захворювань. Повна відповідь (нормальний рівень АЛТ і відсутність РНК HCV у крові впродовж 6-ти місяців і більше після завершення терапії) реєструється у 10-30% пацієнтів. Незважаючи на те, що підвищення дози і/або тривалості терапії ІФН-альфа призводить до збільшення частоти вірусологічної відповіді на момент закінчення курсу лікування, підвищення частоти повної відповіді на терапію не відбувається.

Монотерапія альфа-ІФН може проводитись у випадку протипоказань до застосування рибавіріну, проте більш раціональною у даному випадку є монотерапія пегільованими ІФН (пег-ІФН).

Результати монотерапії пег-ІФН вищі, порівняно зі «стандартним» курсом ІФН-альфа. Ефективність монотерапії Пегасисом (пегінтерферон альфа-2а, 40 кДа) подібна до комбінованого лікування стандартним ІФН-альфа і рибавірином. Оптимальні дози Пегасису — 180 мкг, Пегінтрону (пегінтерферон альфа-2b, 12 кДа) — 1,5 мкг/кг підшкірно 1 раз на тиждень впродовж 6—12 місяців.

У зв'язку з недостатньою ефективністю монотерапії ІФН-альфа і наявністю групи хворих, стійких до лікування ІФН, продовжується пошук комбінацій ІФН-альфа з іншими лікарськими засобами, що підсилюють дію ІФН-альфа.

Тому як методи підвищення ефективності терапії розглядають комбіновану терапію і/або застосування пегільованих похідних інтерферону.

Призначення комбінованої терапії ІФН + рибавірин з самого початку може в 2 рази збільшити частоту стійкої вірусологічної відповіді із збереженням її впродовж 12 місяців після припинення лікування. Комбінована терапія особливо показана хворим з високим рівнем віремії. Використовують наступні схеми комбінованої ІФН + рибавірин терапії:

- 3 млн МО ІФН-альфа три рази на тиждень + рибавірин (Копегус) 1000-1200 мг на добу, курс лікування - 6 місяців;
- 6 млн МО ІФН-альфа три рази на тиждень впродовж 3 місяців, потім 3 млн МО ІФН-альфа три рази на тиждень + рибавірин (копегус) 1000-1200 мг на добу; тривалість курсу - 12 місяців.

Комбінація різних механізмів протівірусної дії ІФН-альфа і рибавірину забезпечує вищу ефективність при ХГС, збільшує число хворих, які стійко відповіли на лікування, як мінімум вдвічі порівняно з монотерапією ІФН-альфа. Застосування пролонгованих ІФН — це сучасний підхід до лікування хворих на ХГС. Як ми вже вказували вище, на сьогоднішній день існує пег-ІФН-альфа-2b (12 кДа), який в організмі швидко метаболізується пептидазами, і пег-ІФН-альфа-2a (40 кДа) – стабільна молекула, завдяки чому досягаються певні переваги:

- проходить перерозподіл препарату (переважно кров та печінка);
- зменшується швидкість виведення з організму (близько 80 годин), тому стабільна концентрація в організмі підтримується 168 годин.

Застосування монотерапії пег-ІФН-альфа-2a (Пегасис) підвищило відсоток стійкої вірусологічної відповіді до 39%, порівняно з 25% при терапії звичайним інтерфероном.

На даний час терапією вибору є комбінація ІФН-альфа з аналогом нуклеозидів – рибавірином (Копегус). За рекомендаціями конференції Європейської асоціації по вивченню печінки (1999), хворим з вперше встановленим діагнозом ГС і показаннями до протівірусного лікування призначають комбінацію пег-ІФН-альфа з рибавірином впродовж наступних термінів: 24 тижня — при генотипах 2, 3; 48 тижнів — при генотипі 1. Доведено, що при терапії Пегасисом і Копегусом для генотипів 2 і 3 оптимальною є доза рибавірина 800 мг, незалежно від маси тіла, і тривалість терапії 24 тижня. При такому режимі терапії стійка вірусологічна відповідь досягається в 84% випадків. Для генотипу 1 була підтверджена тривалість терапії 48 тижнів і доза рибавірина 1000-1200 мг на добу (1000 мг на добу при масі тіла менше 75 кг, 1200 мг - при масі понад 75 кг).

При комбінованій терапії у більшості випадків отримана стійка вірусологічна відповідь. Саме в клінічних дослідженнях Пегасиса були отримані результати прогностичного значення ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) у відношенні розвитку стійкої вірусологічної відповіді, які згодом стали стандартами ведення хворих з ВГС: незалежно від генотипу вірусу всі хворі отримують Пегасис в дозі 180 мкг 1 раз на тиждень 4- Рибавірин протягом 12 тижнів, після чого робиться кількісний аналіз РНК HCV Якщо РНК вірусу не виявляється або показники зменшились більше, ніж на 2 log, то терапію продовжують, якщо менше — скасовують. Загальний курс терапії при генотипі 1 становить 48 тижнів, при генотипах 2 і 3 — 24 тижні.

Лікування ХГС з «нормальним» рівнем АЛТ.

Особливу групу становлять хворі на ХГС із постійно нормальними показниками активності амінотрансфераз у сироватці крові: до 20—40% інфікованих HCV. Рівень РНК HCV у цих хворих вірогідно не відрізняється від тих, які мають підвищену активність амінотрансфераз. Нерідко клінічно це «м'яка» хвороба, однак при морфологічному дослідженні виявляється вся гама змін у печінці: від малосимптомних змін в одних хворих до розвитку цирозу печінки в інших. Для вирішення питання щодо противірусного лікування таких хворих необхідна, незалежно від клінічної симптоматики і рівня трансаміназ, біопсія печінки.

Хворим з гістологічно малоактивним ХГС передбачається спостереження з проведенням 1 раз на 3 роки біопсії печінки. При виявленні ознак прогресування варто почати лікування. Хворих з постійно нормальним рівнем активності амінотрансфераз і малоактивним хронічним гепатитом не слід лікувати ІФН-альфа, оскільки успіх терапії малоймовірний і є ризик активації під впливом ІФН-альфа захворювання печінки. Ця позиція підтверджена на міжнародній конференції, присвяченій проблемі ГС (Париж, 1999). Однак хворі з мінімальним підвищенням активності АЛТ (< 1,3 норми) і нормальним рівнем її активності дають такий самий ступінь стійкої відповіді на лікування, як і хворі з високою активністю ферменту.

Лікування цієї групи хворих необхідне з метою запобігання розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Краще при цьому використовувати комбінації препаратів.

Пег-ІФН-альфа-2а (40 кДа) + рибавірин у хворих з «нормальним» рівнем АЛТ. Тривалість терапії в хворих з «нормальним» рівнем АЛТ варто визначати на підставі генотипу вірусу, як і в пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ (Zeuzem S. et al. Gastroenterology 2004). Таким чином, у хворих з «нормальним» рівнем АЛТ при вирішенні питання щодо тактики лікування слід дотримуватися тактики, як у пацієнтів з підвищеною активністю ферменту. Рішення щодо лікування має базуватися на загальній оцінці стану хворого, а не тільки на рівні АЛТ.

III. Хронічний гепатит асоційований з вірусом гепатиту В (ХГВ).

В даний час для лікування ХГВ в світі зареєстровані інтерферон- α (ІФН- α), нуклеозидні аналоги (ламівудин, адефовір, ентекавір), пегільований інтерферон α -2а — Пегасис. На ринку України з них представлені ІФН- α , ламівудин і Пегасис.

ІФН- α виявляє імуностимулюючу і пряму противірусну дію. Недоліками простого ІФН- α є: невисока частота відповіді на лікування, незручність застосування. Ламівудин відноситься до групи аналогів нуклеозидів — противірусних засобів, які пригнічують ДНК-полімеразу і, відповідно, зворотну транскрипцію. Дія нуклеозидних аналогів виявляється тільки у момент їх застосування. Припинення прийому ламівудину, як правило, неминуче приводить до реактивації вірусної інфекції і рецидиву активності гепатиту. На відміну від ламівудину, терапія ІФН- α діє протягом певного періоду, тривале його застосування не потрібне. Необхідна тривалість терапії ламівудином не визначена, проте для досягнення сероконверсії у багатьох випадках потрібне тривале лікування. Тривала терапія ламівудином приводить до формування вірусної резистентності внаслідок розвитку YMDD-мутацій (мутації в YMDD-ділянці молекули ДНК полімерази вірусу). При цьому спостерігається реактивація вірусу і рецидив активності гепатиту. Із збільшенням тривалості лікування ризик розвитку мутації вірусу неухильно наростає: 14, 38, 49 і 66% при терапії протягом 1, 2, 3 і 4 років відповідно (Liaw Y.-F. et al. Results of lamivudine in Asian trials. Proceeding of EASL International Consensus Conference on hepatitis B. – Geneva, 2002). Обмеження існуючих методів лікування HBV-інфекції (відносно невисока частота відповіді,

формування резистентності і відсутність остаточної тривалості терапії у разі ламівудина; незручність застосування простого (ІФН- α) привели до пошуку ефективнішого і зручнішого засобу.

Пегасис (пегінтерферон α -2а, 40 кДа) — перший і єдиний в світі пегільований ІФН, схвалений для лікування ХГВ, — забезпечує тривалішу ремісію, ніж всі альтернативні схеми терапії. Ефективність і безпека Пегасиса була доведена в дослідженнях, в ході яких порівнювалося лікування даним препаратом (180 мкг/нед) і ламівудином (100 мг/добу) у 814 хворих з HBeAg-позитивним і 537 пацієнтів — з HBeAg-негативним ХГВ (Lau et al. Hepatology, 2004; Marcellin EASL, 2004).

Пацієнти були розподілені на 3 групи: до першої групи увійшли хворі, які приймали Пегасис і плацебо; у другу — Пегасис і ламівудин; у третю — тільки ламівудин. Дослідження тривало 48 тижнів, період подальшого спостереження склав 24 тижні. У випробуванні оцінювалися такі показники ефективності, як супресія ДНК HBV, нормалізація рівня АЛТ, елімінація HBsAg і HBeAg, сероконверсія HBsAg і HBeAg, гістологічна картина печінки.

У пацієнтів як з HBeAg-позитивним, так і з HBeAg-негативним ХГВ, приймаючих Пегасис в комбінації з ламівудином або без нього, були отримані вищі результати по кожному з досліджуваних параметрів в порівнянні з монотерапією ламівудином (вірусологічна і біохімічна відповіді) (різниця статистично достовірна) (табл. 1, 2).

Сероконверсія HBsAg спостерігалася у 16 пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ, приймаючих Пегасис (\pm ламівудин). При монотерапії ламівудином цей ефект був відсутній. Одночасний прийом ламівудина не приводив до підвищення ефективності лікування.

Зменшення некрозопальної активності зафіксоване більш ніж у половини хворих з HBeAg-негативним ХГВ, приймаючих Пегасис. Елімінація HBsAg спостерігалася у 12 пацієнтів, сероконверсія по “S”-антигену — у 8 хворих, отримуючих Пегасис (\pm ламівудин); при монотерапії ламівудином цей ефект був відсутній. Одночасний прийом ламівудина не приводив до підвищення ефективності.

Табл.1 Ефективність комбінованої терапії Пегасис + ламівудин і монотерапії ламівудином у хворих з HBeAg-позитивним ХВ.

Досліджуваний параметр	Пегасис + ламівудин %	Пегасис + плацебо %	Ламівудин %	Значення р (Пегасис + ламівудин проти ламівудину/ Пегасис проти ламівудину)
Нормалізація рівня АЛТ	39	41	28	0,006/0,002
ДНК HBV < 20 000 копій/мл	34	32	22	0,003/0,012
Сероконверсія HBeAg	27	32	19	0,023/0,001

Табл.2 Ефективність комбінованої терапії Пегасис + ламівудин і монотерапії ламівудином у хворих з HBeAg-негативним ХГВ

Досліджуваний параметр	Пегасис + плацебо %	Пегасис + ламівудин %	Ламівудин %	Значення р (Пегасис проти ламівудину/ Пегасис + ламівудин проти ламівудину)
------------------------	---------------------	-----------------------	-------------	---

Нормалізація рівня АЛТ	59	60	44	0,004/0,003
ДНК HBV < 20 000 копій/мл	43	44	29	0,007/0,003
Відсутність HBeAg	4	2,8	0	0,007
Сероконверсія HBeAg	3	2	0	0,029

На підставі вказаних результатів багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень 22 лютого 2006 р. Welwyn Garden City (Англія) — Національний інститут здоров'я (National Health Institute) рекомендував Пегасис як препарат першої лінії лікування ХГВ. Пегасис в терапії ХГВ забезпечує найбільш високу частоту сероконверсії HBeAg, супресії ДНК HBV, нормалізації рівня АЛТ, сероконверсії HBsAg, вищу ефективність в порівнянні із стандартним ІФН і ламівудином. Крім того, визначена тривалість застосування Пегасиса при ХГВ — вона складає 1 рік. Терапія Пегасисом не приводить до формування резистентності і добре переноситься хворими.

IV. Терапія аутоімунних (не вірусних) гепатитів полягає в застосуванні преднізолону (краще метілірованої форми). Враховуючи можливі ускладнення та побічні ефекти глюкокортикоїдів, їх застосування рекомендовано при: високій активності синдромів цитолізу (рівень АЛТ, АСТ перевищує нормальні в 5-10 разів) і запалення (рівень гама-глобулінів вище за 35 %, тимолової проби - вище нормального в 5 разів, рівень загального білірубину - вище за 150 ммоль/л), прогресування жовтяниці, інтоксикації, відсутність алкоголізму і вірусної етіології.

Глюкокортикоїди (преднізолон або метіпред) застосовують за однією зі схем:

- 1 схема - по 10 мг на добу в поєднанні з азатіопріном по 50 мг на добу;
- 2 схема - при системних проявах - по 30 мг на добу в поєднанні з азатіопріном по 100 мг на добу;
- 3 схема - при протипоказаннях до азатіопріну - від 60 мг на добу, зменшуючи кожен тиждень на 10 мг; дози знижують поступово; при поліпшенні біохімічних показників - до підтримуючої - преднізолону до 5 мг на добу, азатіопріну до 25 мг на добу;

Всі схеми можуть комбінуватися з прийомом урсофалька, по 10-15 мг/кг/ доб. 1 раз на ніч протягом 3-6 місяців.

Селсепт (мофетилу мікофенолат) – морфоліно-етилловий спирт мікофенольної кислоти – активний специфічний інгібітор пуринового синтезу, який блокує проліферацію Т і В-лімфоцитів. На даний час Селлсепт широко використовується як стандарт профілактики та лікування відторгнення органів у хворих після трансплантації солідних органів. Неперевершена ефективність та гарний профіль безпеки Селлсепту доведені масштабними клінічними дослідженнями і десятирічним досвідом використання препарату у сфері трансплантології.

Вибіркова спрямованість імунологічної дії Селлсепту (виражена цитостатична дія на лімфоцити, порушення експресії молекул адгезії клітинних мембран, пригнічення продукції антитіл) пояснює доцільність його призначення при аутоімунних захворюваннях, в тому числі і при ураженні печінки.

Селлсепт є ефективним препаратом вибору як для індукції ремісії в комбінації з кортикостероїдами, так і для в якості підтримуючого лікування без використання преднізолону.

Схеми застосування: індукційна терапія – Селлсепт в дозі 1-2 г на добу перорально протягом 12 міс.; підтримуюча терапія – 0,25-1,5 г на добу перорально тривалістю до 36 міс.

Відміну даної терапії здійснюють на фоні призначення делагілу по 250 мг на добу на 6-12 місяців.

У всіх випадках показана ДМВ-терапія на ділянку проекції наднирників, нетеплова доза, 20хв., щоденно, 20 процедур.

V. Терапія медикоментозних (токсичних) включає гепатопротектори берлітрон, симепар по 1 т. 2 р. – 2-3 місяці протягом 30 днів по 1 капсулі тричі на добу. Призначення має провідне значення при алкогольній хворобі печінки. А при жировому гепатозі (цукровому діабеті), токсичних ураженнях, ожирінні та інш. – берлітон – протягом 1-3 місяців. Залишається правилом – оберігати хворого на хронічні гепатити від необгрунтованого вживання медикаментів.

VI. З метою імуномодуляції при хронічних гепатитах використовують активацію функціонального стану щитовидної залози і наднирників за допомогою ДМХ-терапії. В перший день і подальші непарні - ДМХ на зону наднирників (потужність не більше 5 ВТ, апарат "Ромашка", "Ранет" або 10 Вт – апарат "Волна" по 15 хв.). В другий і подальші парні дні - на проекцію щитовидної залози, експозиція не більше 5 хв. Загалом 20 процедур, курс повторюють через 6-8 місяців. ДМх-терапія протипоказана на відповідний орган при синдромі гіпертеріозу або гіпокортицизму. Призначають вуглекислі ванни.

VII. Гіпербарична оксигенація. Ці процедури поліпшують кровопостачання гепатоцитів і мікроциркуляцію в печінковій тканині, активують біосинтетичні і репаративні процеси: при хронічних вірусних гепатитах режим наступний: максимальний тиск кисню 2 атм, експозиція при максимальному тиску-60хв., щоденно, 10 сеансів; - при аутоімунному максимальний тиск кисню 1,6 атм, експозиція при максимальному тиску - 40 хв, щоденно, 6 сеансів.

4.2. Цирози печінки

Формування цирозу печінки суттєво змінює тактику терапії. Лікарська допомога хворим на цироз печінки полягає в діагностиці ускладнень, профілактиці декомпенсаційних розладів. Дана патологія є основною причиною смерті в гастроентерології -63 %. Динамічне спостереження може передбачати умовне виділення класів за Чайльд-П'ю (кл. А- білірубінемія не більше, ніж в 2 рази від норми, вміст альбумінів більше за 3,5 г %, протромбіновий індекс більше за 60; кл.Б - проміжні показники, а далі кл. С - білірубінемія більше, ніж в 3 рази від норми, альбумінів менше за 2,5 %, протромбіновий індекс менше за 40). Необхідно зауважити, що у 70 % випадків цироз печінки, обумовлений хронічним вірусним гепатитом. Він (цироз) є стадією в розвитку гепатоцелюлярної карциноми як наслідок перебігу хронічного гепатиту. Якщо на стадії формування фіброзу печінки при ХВГ метою терапії є елімінація вірусу, то при цирозі печінки - профілактика розвитку карциноми. Тому при виявленні цирозу необхідно проводити вірусологічні дослідження та розглядати питання протівірусної терапії.

Обов'язкові методи дослідження для пацієнтів з патологією органів травлення.

Основні методи дослідження:

- гематокрит, тромбоцити, ретикулоцити;
- білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТ, лужна фосфатаза, тімолова проба, холестерин, загальний білок і фракції, сечовина, креатинін, глюкоза, залізо, сироватки крові;
- коагулограма;

- загально клінічне дослідження асцитичної рідини;
- комплекс лабораторних досліджень направлених на встановлення етіології цирозу (дивись план дослідження при хронічних гепатитах);
- езофагогастродуоденоскопія;
- УЗД органів черевної порожнини, воротної, селезінкової, нижньої порожньої вен.

Додаткові методи дослідження:

- дослідження крові на натрій, калій;
- добова екскреція натрію;
- підрахунок клітин крові з диференціацією в асцитичній рідині;
- дослідження асцитичної рідини на альбумін, глюкозу, тригліцериди, альфа-амілазу, ЛДГ;
- бактеріологічне та цитологічне дослідження асцитичної рідини;
- дослідження крові на маркери онкогенезу: альфа-фетопротеїн;
- спленопортографія та (або) кавографія;
- комп'ютерна та (або) магнітнорезонансна томографія;
- електроенцефалографія.

1. Базове лікування включає використання антиоксидантів (Берлітрон), протизапальні засоби в активній фазі (Делагіл).

2. Верифікація портальної гіпертензії у вигляді варикозно розширених вен стравоходу, розширення V.portae (стадія компенсації) передбачає обмеження фізичних навантажень, виключення пошкодження дистального відділу стравоходу агресивним вмістом шлунка. Необхідною є корекція дієти, що забезпечує функціональний спокій секреторного апарату шлунка. При підвищенні кислотності шлунка показане застосування інгібіторів протонової помпи (Нексіум), антацидів (Фосфалюгель). Рациональним є призначення β-блокаторів (Анапрілін, Метопролол, Корвітол), інгібіторів АПФ (Берліпріл).

3. При асциті (стадія декомпенсації) рекомендована наступна терапія: обґрунтованим є вибір антагоністів альдостерону - верошпірону від 25 мг двічі на добу, збільшуючи дозу до ефективної через 3-5 днів до 100 мг 4 рази на добу. Необхідно враховувати добовий діурез; позитивний діурез має не перебільшувати 500 - 600 мл-на добу. Підтримуюча доза верошпірону - 25 - 75 мг на добу, щоденно, все життя. Виключають спеціальне досолювання їжі.

Тільки при відсутності ефекту можливим є застосування петльових діуретиків Трифас по 10 мг на добу через день, збільшуючи дозу через 3-5 днів до ефективної (до 40 мг), на фоні прийому хлориду кальцію – 4-6 г/добу введення 100 мл 10 % р-ну альбуміну 1 раз на тиждень, 4-5 раз. Підтримуюча доза фуросеміду - 20 - 40 мг/добу 1 раз в 10 днів.

Напружений, рефрактерний асцит є показанням до парацентезу. Впродовж процедури випускають крапельно не більше, ніж 5 л рідини протягом 60-90 хв. На 1л вилученої рідини в/ венно вводять 200-250 мл 5 % р-ну альбуміну. Лікування асциту доповнюють призначенням β – адреноблокаторів (типу корвітол), інгібіторів АПФ (типу берліпріл) все життя.

4. Розвиток гепаторенального синдрому діагностують на підставі мікрогематурії, протеїнурії, гіпоізостенурії, рівня креатиніну крові, вищого за 0,2 ммоль/л. Наведений синдром можуть провокувати парацетез, кровотеча. Терапія передбачає відміну сечогінних, поліпшення кровопостачання нирок завдяки використанню дофаміну в дозі 1-5 мг/кг/на добу.

5. Раптовий бактеріальний перитоніт визначає необхідність застосування оксациліну по 0,5-1 г 4 рази на добу або цефалоспоринів в поєднанні з метронідазолом по 500 мг тричі на добу, або фторхінолонами впродовж 2 тижнів.

6. Випадки декомпенсації цирозу печінки такі, як:

портальна гіпертензія, кровотеча з вен стравоходу, розвиток печінкової недостатності, енцефалопатія, визначають показання для виконання наступних програм.

4.2.1. Кровотеча з вен стравоходу ліжковий режим, встановити зонд Блекмора; сандостатін в/венно 0,2 мг розвести в 200 мл фіз. р-ну, ввести зі швидкістю 1 мл/хв. 6 разів на добу; або по 0,2 мг розвести в 500 мл фіз. р-ну, вводити зі швидкістю 1 мл/хв., протягом 5 днів; діцинон (етамзілат) в/венно 2 мл 4 рази на добу; амінокапронова кислота в/венно 100-150 мл 5 % р-ну, далі по 25 мл 5 % р-ну 4 рази на добу; свіжозаморожена плазма в/венно 400-800 мл на добу; глюконат кальцію в/венно 10 мл 10 % р-ну двічі на добу; церукал в/венно 1 ампл., 10 мг 3-4 рази на добу; нексиум в/венно 1 ампл., 20 мг розвести в 10 або 100 мл фіз. р-н (5 % р-ну глюкози); ввести повільно або крапельно 2 рази на добу; гастроцепін в/венно, в/м'язево 1 мл 0,1 % р-ну двічі на добу; антациди кожну годину - фосфалюгель 1 пак; рефортан, інфезол 40, стабізол в/в; при АТ систолічному, більшому за 100 мм рт.ст. – нітрогліцерин (ізокет) в/венно від 10 крап./хв., збільшуючи кожні 5 хв. на 5 крап./хв. до АТ систолічного 90 мм рт. ст. (розведення 10 мг на 250 мл р-ну); невідкладна госпіталізація до хірургічного відділення; забезпечити парентеральне живлення; невідкладна фіброгастроскопія.

4.2.2. Печінкова енцефалопатія виключити: вживання білкової їжі, калорійність раціону більше за 1500 ккал на добу з врахуванням парентерального живлення; канаміцин (через зонд) по 1,0 г 4 рази на добу; нормазе по 30 мл (можна через зонд) 4 рази на добу; високі клізми 3-4 л двічі на добу з подальшим введенням 100 мл 5 % р-ну бікарбонату натрію; манніт в/венно 200 мл 15 % р-ну двічі на добу; через 2 години - фуросемід в/венно 2-4 мл двічі на добу або тріфас 20 мг 1-2 р. на добу; 5 % р-н глюкози в/венно до 2-3 л на добу з інсуліном; інсулін ввести в гумку крапельниці; метіпред, в/венно, від 90 мг до 500 мг тричі на добу; при ацидозі - бікарбонат натрію в/венно 200 мл 4 % р-ну, можливо через день; при збудженні - галоперідол в/м'язево 1 мл 0,5 % р-ну двічі на добу або натрію оксидобутірат в/венно 10 мл 20 % р-ну; при олігурії (сечі менше ніж 40 мл/год) - дофамін в/венно від 10 крап./хв.; збільшуючи кожні 3 хв. на 5 кр/хв. до АТ систолічного 110 мм рт.ст.(фуросемід протипоказаний!); розведення - 200 мг на 500 мл р-ну; при раптовому перитоніті - офрамакс в/венно по 1-2 г тричі на добу і ципрофлоксацин (цифран) в/венно по 200 мг двічі на добу , метронідазол по 0,5 г тричі на добу; нексиум в/венно 1 ампл; 20 мг розвести в 10 мл або 100 мл фіз.р-ну (5 % р-ну глюкози), ввести відповідно повільно або крапельно двічі на добу; антациди щогодини — фосфалюгель; при гіпокаліємії (ЕКГ - сплющення зубця Т, подовження тривалості QT) - калію хлорид в/венно 10 мл 10 % р-ну; при гіпокальціємії (ЕКГ - подовження тривалості QT, скорочення інтервалу PQ) - кальцію глюконат в/венно 10 мл 10% р-ну; вітамін В 12 в/венно 2000 мкг двічі на добу; вітамін С в/венно 10 мл 5% р-ну двічі на добу; контрікал в/венно 50 тис. Од розчинити в 500 мл фіз. р-ну двічі на добу; берлітрон, в/в 300 Од 2р на добу.

Окрім дрібновузлового (менше за 3 мм) і великовузлового (більше за 3 мм) цирозу розрізняють наступні особливі форми.

В практиці терапевта це, здебільшого, первинний біліарний цироз. Провідною клінічною ознакою даного цирозу, є синдром холестазу. Терапія полягає в застосуванні урсофалька (по 10 мг/1кг маси тіла 1 раз на ніч, в середньому 750 мг/на доб., все життя), ріфампіцину (по 0,15-0,3 г двічі на добу) або метронідазолу по 400 мг тричі на добу впродовж 2 тижнів. Певні сподівання відносно зменшення свербіжу покладають на загальне УФО від 1 до 3 біодоз, 3-4 курси з інтервалом 1-4 місяці.

Хворі, що страждають на недостатність альфа-антитрипсину, не доживають до прийому терапевтом. Аналогічне зауваження стосується більшості хворих на первинний склерозуючий холангіт. Неприятливе завершення таких хвороб спостерігається в досить молодому віці.

Пацієнти з хворобою Вільсона-Коновалова в нашій країні знаходяться під наглядом невролога.

Завершуючи цей песимістичний розділ гастроентерології, зауважимо, що виживаємість хворих на цироз печінки пов'язана з хірургічною допомогою. Певне значення має операція по лігіруванню вен стравоходу, з'єднання внутрішньопечінкового відгалуження портальної і печінкової вен, що називається чрез'яремним порто - системним внутрішньопечінковим шунтом. Однак, ці технології в Україні розвитку не набули.