



УДК 616.36+61:061.2



СТЕПАНОВ Ю.М., ЯГМУР В.Б.  
ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

## ДОСЯГНЕННЯ ГЕПАТОЛОГІЇ. ЗА МАТЕРІАЛАМИ 22-го ЄВРОПЕЙСЬКОГО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ТИЖНЯ (18–22 ЖОВТНЯ 2014 р.)

**Резюме.** У статті висвітлюються останні досягнення у веденні хворих із патологією печінки різної етіології. Використання препаратів прямої противірусної дії, а також безінтерферонових режимів терапії дозволяє досягти стійкої вірусологічної відповіді у більшості пацієнтів, що інфіковані вірусом гепатиту С. Наведено нові дані про застосування статинів, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків при цирозі та портальній гіпертензії. Проведено огляд принципово нового типу лікування первинного біліарного цирозу, який заснований на стимуляції фарнезоїдних X-рецепторів. Наведені клінічні дослідження альфа-помпи, яка покращує якість життя хворих з асцитом, а також принципово нового пристрою для екстракорпоральної детоксикації.

**Ключові слова:** противірусна терапія, портальна гіпертензія, цироз печінки.

З 18 по 22 жовтня 2014 року у Відні проходив 22-й Європейський гастроентерологічний тиждень (UEGW), організований Європейським гастроентерологічним співтовариством. Місією UEGW є постійне поліпшення стандартів ведення гастроентерологічних хворих, сприяння поліпшенню розуміння та розширенню знань щодо механізмів хвороб травної системи серед населення й медичного співтовариства. Гастроентерологічний тиждень проводиться в різних великих містах Європи вже протягом 25 років і є найбільшим і найпрестижнішим заходом такого роду. У роботі віденської конференції взяли участь 13 тисяч делегатів зі 113 країн. Були озвучені головні досягнення гастроентерології та гепатології за 2014 рік, частина з яких, а саме огляд публікацій і досліджень, що найбільш яскраво відображають досягнення в гепатології, наведені нижче.

### Лікування HCV-інфекції

Нові покоління препаратів прямої противірусної дії (direct-acting antiviral agent — DAA) уже широко використовуються в боротьбі із хронічною інфекцією, пов'язаною з вірусом гепатиту С (hepatitis C virus — HCV). Інтерферони, що вважались золотим стандартом

лікування попередні два десятиліття, мають лише опосередковану противірусну дію, безліч протипоказань і побічних дій. Перевагою DAA нової генерації є їх здатність безпосередньо блокувати вироблення вірусних неструктурних білків, що потрібні для синтезу віріона. Треба зазначити, що DAA першого покоління (боцепревір і теляпревір) не виправдали надій, більше того, у новому американському посібнику з лікування хронічних вірусних гепатитів спеціально зазначено, що ані теляпревір, ані боцепревір уже не рекомендовані для лікування гепатиту, пов'язаного з 1-м генотипом вірусу. За результатами клінічних випробувань наступні покоління інгібіторів дозволено застосовувати в Європі та Америці [1]. У табл. 1 зазначені DAA, які вже затверджені до використання або ще проходять клінічні випробування.

Крім високої ефективності (у 90–96 % пацієнтів досягається стійка вірусологічна відповідь), перевагою DAA є короткий курс терапії і відсутність істотних побічних проявів. Залежно від генотипу вірусу використовуються

© Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015



Таблиця 1 — Препарати прямої противірусної дії [2]

Фармацевтичні компанії	Нуклеотидні інгібітори NS5B	Ненуклеотидні інгібітори NS5B	Інгібітори комплексу реплікації NS5A	Інгібітори протеаз
Gilead	Софосбувір	Ледипасвір GS-9669	GS-5816	GS-9451 GS-9857
Abbvie		Дасабувір	Омбітасвір ABT-530	Паритапревір/р ABT-493
Merck (MSD)	МК-3682 IDX-459	МК-8876	Елбасвір МК-8408 Саматасвір	Боцепревір Гразопревір
BMS		Беклабувір	Даклатасвір	Асунапревір
Janssen (J & J)		TMC-055/r	GSK-2336805	Симепревір Телапревір
Achillion	ACH-3422		ACH-3102	Совапревір

різні режими прийому або одного препарату, або комбінації декількох препаратів з інтерферонами та аналогами нуклеозидів. Досягненням 2014 року є введення у клінічну практику нового безінтерферонового режиму лікування хронічних захворювань печінки, асоційованих із вірусом гепатиту С, із використанням ДАА. У США та Європі схвалені до застосування препарати гарвоні (Harvoni) і віекіра пак (Viekira Pak). До складу гарвоні входить нуклеотидний інгібітор вірусної полімерази софосбувір і ненуклеотидний інгібітор ледипасвір. Віекіра пак складається з омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру й дасабувіру. Він призначений для лікування компенсованих і субкомпенсованих цирозів, пов'язаних із 1-м генотипом вірусу. Високу ефективність цієї комбінації ДАА щодо досягнення стійкої вірусної відповіді у хворих із вірусним цирозом вже підтверджено у дослідженні Turquoise II [3].

Нижче наведені безінтерферонові режими терапії, ефективність яких планується оцінити в майбутньому (табл. 2).

## Створення вакцини проти вірусу гепатиту С

Впродовж останніх 25 років, що минули після ідентифікації вірусу гепатиту С, створення вакцини проти

Таблиця 2 — Заплановані випробування безінтерферонових режимів терапії для лікування HCV-інфекції [2]

2015 р.	2016–2017 рр.
Софосбувір Ледипасвір	Софосбувір GS-5816
Паритапревір Омбітасвір Дасабувір ± Рибавірин	ABT-493 ABT-530
Симепревір Софосбувір	Гразопревір Елбасвір ± Рибавірин
Даклатасвір Софосбувір	Асунапревір Даклатасвір Беклабувір ± Рибавірин

нього залишається пріоритетним завданням гепатології. І хоча результати застосування в медичній практиці препаратів прямої противірусної дії відмінні, необхідність у створенні вакцини залишається. Це пов'язано з відсутністю доступу до ефективного лікування у населення багатьох країн та з можливістю повторного зараження після успішного лікування. Підґрунтям для створення ефективної вакцини стали випадки спонтанного одужання від гострого вірусного гепатиту С та результати досліджень особливостей імунітету групи пацієнтів, у яких гострий гепатит не перейшов у хронічний. На думку вчених, вакцина повинна викликати швидку відповідь Т-хелперів CD4+, що утримуватиметься впродовж гострої фази інфекції. Необхідність нейтралізації антитіл проти цитотоксичних Т-CD8+ клітин обумовила розробку двох принципово різних вакцин [4].

Групою вчених з Америки, Великої Британії, Італії й Сінгапуру були наведені результати першої фази клінічних випробувань вакцини, у яких була продемонстрована її безпека й переносимість. Дані досліджень були викладені у журналі Science Translocation Medicine. Імунітетний потенціал вакцини підтверджувався ефективною продукцією противірусних антитіл. Зараз триває друга фаза клінічних випробувань, результати якої будуть наведені у 2016 році, але питання появи нової розробки на ринку залишається відкритим [5].

## Лікування й визначення прогнозу у хворих із гострими гепатитами й цирозом печінки різної етіології

Нові масштабні клінічні дослідження дозволили переглянути питання щодо застосування деяких препаратів при цирозі печінки та прогнозу в пацієнтів із цієї патологією.

Було показано, що інгібітори протонної помпи не впливають на виникнення спонтанного бактеріального перитоніту у хворих з асцитом. Як вважалося раніше, такі препарати треба призначати з великою обережністю, тому що існувала теорія, що, пригнічуючи шлункову секрецію, вони сприяють надлишковому бактеріальному росту у цих пацієнтів. А у зв'язку з порушеною



проникністю кишкової стінки наступна транслокація флори в черевну порожнину при наявності асцити може викликати спонтанний бактеріальний перитоніт. Ретроспективні когортні дослідження австрійських учених показали невикорданість таких побоювань [6].

### Застосування антибіотиків у хворих із гострою печінковою недостатністю

За даними когортного дослідження, що проводилось канадськими й американськими вченими, профілактичне застосування антибіотиків не покращує прогноз у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю. У ретроспективному дослідженні, у якому оцінювалися результати лікування 1551 пацієнта, показано, що антимікробна профілактика не знижувала частоту смертей від інфекційних ускладнень. Таким чином, антибіотики слід призначати тільки за наявності доказу активної інфекції, позитивних результатів посівів або вираженого клінічного погіршення [7].

### Новий препарат для лікування первинного біліарного цирозу

Первинний біліарний цироз (ПБЦ) і первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) — два великі класи захворювань, при яких відбувається деструкція жовчних проток, розвивається цироз та печінкова недостатність. Справжній прорив у лікуванні був досягнутий після введення в терапевтичну практику препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Були розроблені Барселонські і Паризькі критерії, відповідно до яких має відбуватися зниження рівня лужної фосфатази до 3 норм, аспаратамінотрансферази — до 2 норм і нормалізація білірубину протягом року лікування УДХК. Вживаність пацієнтів, які відповідають цим критеріям, порівнянна з виживаністю в загальній популяції [8]. На жаль, 40 % хворих із ПБЦ і майже усі із ПСХ залишаються резистентними до золотого стандарту антихолестатичної терапії. Будесонід теж не виправдав надій, що покладали на нього, і більше застосовується при оверлап-синдромі — комбінації ПБЦ з автоімунним гепатитом.

Новою можливістю зменшення токсичної дії жовчних кислот є стимуляція фарнезоїдних X-рецепторів (ФР). Важливою функцією цих рецепторів, які у великій кількості експресуються в печінці та кишечнику, є супресія 7-альфа-гідроксилази холестерину (CYP7A1) — ферменту, що гальмує синтез жовчних кислот з холестерину. Природним лігандом для ФР служить хенодезоксихолева кислота та меншою мірою інші жовчні кислоти. Серед безлічі синтезованих міметиків ФР тільки обетихолева кислота продемонструвала гепатопротекторний ефект при ПБЦ [9–12].

Додаткова функція активованих ФР — модуляція експресії генів, що відповідають за метаболізм ліпідів і глюкози. Цей ефект може бути використаний при судинних та метаболічних ускладненнях ожиріння та діабету [13].

Розробку й клінічні випробування обетихолевої кислоти проводять американські фармацевтичні фірми Intercept Pharmaceuticals і Cambridge Biomarketing. З 2016 року Всесвітня організація охорони здоров'я пропонує

включити препарат в Анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію (АТХ), у групу «A05 Препарати для лікування захворювань печінки й жовчовивідних шляхів».

### Нове в консервативному лікуванні портальної гіпертензії

Відомо, що крім власне печінкової недостатності несприятливий прогноз у хворих із цирозом печінки зумовлений розвитком портальної гіпертензії (ПГ). Наслідками її є кровотечі з розвинених колатералей, печінкова енцефалопатія. Хірургічне лікування ПГ має свої недоліки, а іноді можливість його проведення відсутня. Загальноприйнятною вважається необхідність постійного прийому неселективних бета-блокаторів. Останнім часом для корекції ПГ до них рекомендується додавати статини — препарати, які традиційно використовували при гіперхолестеринемії як блокатори ГМГ-КоА-редуктази. У випадку ПГ використовуються вазодилатуючі властивості статинів. Доведено, що в розвитку ПГ у пацієнтів із хронічними дифузійними захворюваннями печінки важливу роль відіграє дисбаланс вазоконстрикторів і вазодилаторів. І якщо на стороні вазоконстрикторів велика кількість субстанцій — це ендотелін, ангіотензин II, норепінефрин, деякі цитокіни, то як вазодилатор виступає в основному оксид азоту (NO), продукція якого і так знижена при цирозі печінки [14]. Статини модулюють фермент NO-синтазу, що бере участь у продукції оксиду азоту — основного вазодилатора. У декількох дослідженнях було показано, що додавання симвастатину до бета-блокаторів у хворих із цирозом печінки покращує печінкову перфузію, вірогідно зменшує печінково-венозний градієнт тиску, не впливаючи на системну гемодинаміку [15, 16]. Додатковий ефект статинів полягає у зменшенні ендотеліальної дисфункції та запалення. Цей режим лікування рекомендується застосовувати в тих пацієнтів, у яких не вдалося перервати патологічні процеси, що ведуть до прогресування фіброзу і ПГ. Це хворі із ПБЦ, резистентні до лікування УДХК, хворі із ПСХ, пацієнти зі спадковими хворобами накопичення і з прогресуючою жировою хворобою печінки [14].

### Альфа-помпа при асциті

Одним з останніх досягнень, що значно покращують якість життя хворих з асцитом, вважають створення так званої альфа-помпи (Alfapump®) — пристосування, яке виготовляє швейцарська компанія Sequana Medical AG (рис. 1). Підшкірно імплантується обладнання, що скла-

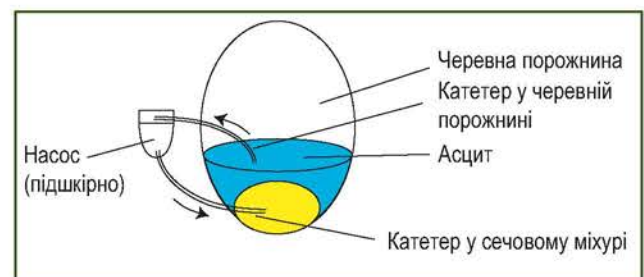


Рисунок 1 — Принцип роботи альфа-помпи у хворих з асцитом





**Рисунок 2 — Принцип роботи біологічного 3D-обладнання для детоксикації — комплексу PDA-токсин [19]**

дається з насоса і двох катетерів, один з яких виводиться у сечовий міхур, інший — залишається у черевній порожнині. Уся операція займає близько 45 хвилин. Насос працює, відкачуючи по 15 мл асцитичної рідини в сечовий міхур кожні 15 хвилин. Однієї підзарядки досить для виведення 5 літрів. Альфа-помпа вирішує кілька проблем: поліпшує якість життя, допомагає уникнути побічної дії діуретиків і розвитку резистентності до їх дії. Додаткова зручність — можливість самостійно включити й відключити обладнання (наприклад, на ніч) [17]. Застосування альфа-помпи було оцінено в дев'яточ великих європейських клініках. За результатами, наведеними P. Bellot, M.W. Welker, G. Soriano, кількість процедур парacenteзу вдалося знизити у середньому з 3,4 до 0,2 на місяць [18].

### Нове в екстракорпоральній дезінтоксикації

Уже майже три чверті століття медики намагаються створити обладнання для очищення крові, що імітує дезінтоксикаційну функцію печінки й екскреторну функцію нирок. Апарати для гемодіалізу, гемофільтрації, агрегати MARS і Prometheus активно використовуються в основному в розвинених країнах, але їх застосування обмежене при гострій або термінальній стадії хронічної печінкової недостатності через коагулопатію.

Раніше вже проводилися спроби дезінтоксикації шляхом внутрішньовенного введення наночастинок, здатних захоплювати й утримувати різні токсини. Але метод був обмежений тим, що частки із токсинами, що були сорбовані, акумулювалися в печінці й викликали вторинне отруєння, особливо при вже присутній печінковій недостатності.

Результати застосування нового обладнання, що являє собою роздрукований на 3D-принтері гідрогелевий матрикс, який імітує структуру печінки, показали, що розчини токсинів повністю втрачають свої токсичні властивості, а інфекційні агенти — вірулентність. Принцип роботи наведений на рис. 2.

Полідацетиленові (PDA) наночастки (зелений колір) інсталювані в поліетиленглікольдіакриленовий гідрогелевий матрикс (сірий колір) із печінковоподібною 3D-структурою, що відтворена за допомогою 3D-принтера. Наночастки залучають, захоплюють і перетворюють токсини (червоний колір), у той час як 3D-матриця зі структурою печінкової часточки ефективно їх утримує. Це обладнання для екстракорпоральної детоксикації має значні перспективи застосування в клінічній практиці [19].

Таким чином, справжнім прогресом у гепатології є впровадження в клінічну практику препаратів прямої противірусної дії, принципово нових засобів для лікування холестази, зміна в підходах до ведення хворих із печінковою недостатністю і портальною гіпертензією. Гідрогелевий матрикс, що використовується для екстракорпоральної дезінтоксикації, створений за допомогою тривимірної печатки за подобою печінкової часточки, можливо, є першим кроком у напрямку створення штучної печінки.

### Список літератури

1. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases. — 2014. — Mode of access: <http://www.hcvguidelines.org>*
2. *Tarik A. Optimal IFN-free therapy in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection / A. Tarik, P. Marcellin // *Liver Int.* — 2015. — № 35 (Suppl. 1). — P. 56-64.*
3. *Asselah T. HCV cirrhosis at the edge of decompensation: Will paritaprevir with ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin solve the need for treatment? / T. Asselah, S. Bruno, A. Craxi // *Journal of Hepatology.* — 2014. — № 61. — P. 1430-1433.*
4. *Honegger J.R. Will There Be a Vaccine to Prevent HCV Infection? / J.R. Honegger, Yan Zhou, C.M. Walker // *Semin. Liver Dis.* — 2014. — № 34 (1). — P. 79-88.*
5. *A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory / L. Swadling, S. Capone, R.D. Antrobus [et al.] // *Sci. Transl. Med.* — 2014. — № 6. — P. 261-266.*
6. *Proton Pump Inhibitor Intake neither Predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis or Other Infections nor Increases Mortality in Patients with Cirrhosis and Ascites / M. Mandorfer, S. Bota, Ph. Schwabl [et al.] // *Plos one.* — 2014. — № 9. — P. 11. — Mode of access: [www.plosone.org/Issue/11/e110503](http://www.plosone.org/Issue/11/e110503)*
7. *Effects of Antimicrobial Prophylaxis and Blood Stream Infections in Patients With Acute Liver Failure: A Retrospective Cohort Study / C.J. Karvellas, J. Cavazos, H. Battenhouse [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — № 2. — P. 203-210.*
8. *New Therapies for Primary Biliary Cirrhosis / A. Floreani, I. Franceschet, L. Perini [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2014. — № 21.*
9. *Efficacy of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid / G.M. Hirschfield, A. Mason, V. Luketic [et al.] // *Gastroenterology.* — 2014. — № 14. — P. 530-533.*
10. *Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action / R. Poupon // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — № 36 (1). — S. 3-12.*



11. *Bile Acid derivatives as ligands of the farnesoid x receptor: molecular determinants for bile Acid binding and receptor modulation* / A. Gioiello, B. Cerra, S. Mostarda [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2014. — № 14 (19). — P. 2159-2174.

12. *Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis* // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2014. — № 15 (3) — P. 365-72.

13. *Neuschwander-Tetri B.A. Farnesoid x receptor agonists: what they are and how they might be used in treating liver disease* / M.G. Silveira, K.D. Lindor // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2012. — № 14 (1). — P. 55-62.

14. *Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis — a guess* / Tilman Sauerbruch, Jonel Trebicka // *Prime Reports.* — 2014. — № 6 (95). — Mode of access: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/95>

15. *Bosch J. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension* / J. Bosch, J.G. Abraldes, M. Fernandez, J.C. Garcia-

Pagan // *Journal of Hepatology.* — 2010. — Vol. 53. — P. 558-567.

16. *Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial* / J.S. Abraldes, A. Albillos, R. Banares [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136 (5). — P. 1651-1658.

17. *Management of refractory ascites by the automated low flow pump system (Alfapump)* / S. Restellini, P.S. Soares, E. Giostra [et al.] // *Rev. Med. Suisse.* — 2014. — № 10 (440). — P. 1607-1611.

18. *Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study* / P. Bellot, M.W. Welker, G. Soriano [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — № 58 (5). — P. 922-927.

19. *Bio-inspired detoxification using 3D-printed hydrogel nanocomposites* / G. Maling, Q. Xin, Z. Wei [et al.] // *Nature Communication.* — 2013. — Mode of access: [www.nature.com/nature-communications](http://www.nature.com/nature-communications)

Отримано 19.01.15 ■

Степанов Ю.М., Ягмур В.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

#### ДОСТИЖЕНИЯ ГЕПАТОЛОГИИ. ПО МАТЕРИАЛАМ 22-й ЕВРОПЕЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ (18–22 ОКТЯБРЯ 2014 г.)

**Резюме.** В статье освещаются последние достижения в ведении больных с патологией печени различной этиологии. Использование препаратов прямого противовирусного действия, а также безынтерфероновых режимов терапии позволяет достигать устойчивого вирусологического ответа у большинства пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Представлены новые данные о применении статинов, ингибиторов протонной помпы, антибиотиков при циррозе и портальной

гипертензии. Проведен обзор принципиально нового типа лечения первичного билиарного цирроза, который основан на стимуляции фарнезоидных X-рецепторов. Представлены клинические исследования альфа-помпы, улучшающей качество жизни больных с асцитом, а также принципиально нового устройства для экстракорпоральной дезинтоксикации.

**Ключевые слова:** противовирусная терапия, портальная гипертензия, цирроз печени.

Stepanov Yu.M., Yahmur V.B.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

#### ACHIEVEMENTS IN HEPATOLOGY. FOLLOWING THE 22<sup>ND</sup> EUROPEAN GASTROENTEROLOGY WEEK (OCTOBER 18–22, 2014)

**Summary.** The article covers recent advances in the management of patients with liver disease of various origin. The use of direct-acting antiviral agents, as well as interferon-free regimens helps to achieve sustained viral response in most patients infected with hepatitis C virus. New data on about the use of statins, proton pump inhibitors, antibiotics in cirrhosis and portal hypertension are shown. A review

of entirely new treatment of primary biliary cirrhosis, which is based on stimulation of farnesoid X receptors, was carried out. Clinical trials of alpha-pump, which improves the quality of life in patients with ascitis, as well as a fundamentally new device for extracorporeal detoxification, are presented.

**Key words:** antiviral therapy, portal hypertension, liver cirrhosis.