



Выбор редакции

Сентябрь 2016 г.

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

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Лечение гепатита С позволяет отсрочить трансплантацию печени у каждого третьего пациента

Внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) привело к революции в лечении гепатита С, однако точная эффективность эрадикации вируса гепатита С (HCV) пока неизвестна. Belli et al. проанализировали данные 103 пациентов с HCV-инфекцией, включенных в лист ожидания трансплантации печени из 11 клинических центров и получавших лечение ПППД. Исследование показало, что у каждого третьего пациента трансплантация печени может быть отсрочена, а каждый пятый может быть исключен из листа ожидания после 60 нед. лечения. Это впечатляющие результаты, однако их необходимо подтвердить в дополнительных исследованиях, а также провести анализ отдаленных исходов.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Новый маркер протоковой реакции печени

Кератины — промежуточные филаментные белки, ответственные за поддержание структурной целостности эпителиальных клеток. Их разделяют на две группы: цитокератины и кератины волос. Цитокератины I типа состоят из парных кислых белков, образующих гетеротипические цепи кератина, а цитокератины II типа — из парных основных или нейтральных белков, образующих гетеротипические цепи. Оба типа цитокератинов экспрессируются в ходе дифференцировки клеток однослойного и многослойного эпителия, и поэтому два представителя из подсемейства цитокератинов используются

как маркеры регенерации печени, называемой протоковой реакцией (ПР): цитоскелетный кератин I типа 19 (K19, кодируемый KRT19) и цитоскелетный кератин II типа 7 (K7, кодируемый KRT7). ПР представляет собой активацию эпителиальных клеток желчных протоков и печеночных клеток-предшественниц, ее выраженность коррелирует с тяжестью воспалительных изменений в печени. Guldiken et al. в своем исследовании показали, что цитоскелетный кератин I типа 23 (K23, кодируемый KRT23) является стресс-индуцируемым маркером активности ПР и тяжести поражения печени. Интересно отметить, что K23 экспрессируется в ответ на выделение белка острой фазы I типа интерлейкина (IL)-1 β и не зависит от другого белка острой фазы I типа IL-6, что может говорить о его от-

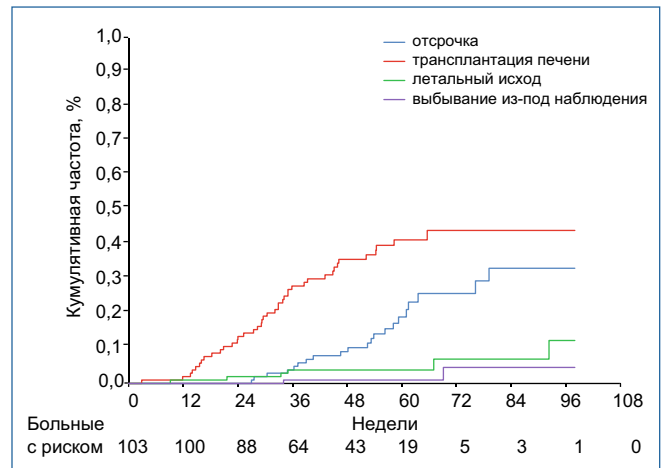
носительной специфичности. Исследователи полагают, что K23 можно использовать в качестве маркера ПР.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

Неинвазивная диагностика, связь с сердечно-сосудистыми событиями и ухудшение при апноэ во сне

В настоящее время остро стоит необходимость в развитии методов неинвазивной диагностики НАЖБП. В текущем выпуске журнала Boursier et al. в большой популяции пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП сравнили диагностическую и прогностическую

ценность целого ряда сывороточных маркеров фиброза и эластометрии печени с помощью аппарата FibroScan при фиброзе печени. Наиболее точными диагностическими методами в данном одномоментном поперечном исследовании стали эластометрия и тест FibroMeter^{V2G}. Для точной оценки гистологической стадии фиброза по этим двум параметрам были разработаны две классификации фиброза. Следует отметить, что с повышением класса фиброза в данных классификациях ухудшается прогноз. Это важное клиническое исследование показывает, что тяжелый фиброз печени связан с плохим прогнозом у пациентов с НАЖБП и его можно относительно точно стадировать с помощью эластометрии и сывороточных маркеров. В другом исследовании данного



Belli et al, 2016

ВЫБОР РЕДАКЦИИ

выпуска Targher et al. провели **метаанализ** для количественного определения **связи между НАЖБП** (и ее тяжестью) и **риском сердечно-сосудистых (СС) событий**. Они проанализировали данные 16 исследований, включавших 34 000 взрослых человек, у которых было диагностировано около 2600 СС-событий за медианный период 7 лет. Пациенты с НАЖБП имели более высокий риск смертельных и/или несмертельных СС-событий (отношение шансов 2,58). Метаанализ подтвердил, что НАЖБП связана с повышенным риском смертельных и несмертельных СС-событий. В клинической практике было выявлено, что обструктивное апноэ во сне (ОАС) при ожирении и ночная гипоксия коррелируют с прогрессированием НАЖБП. Sundaram et al. изучили вопрос, вызывает ли окислительный стресс, индуцированный ОСА/ночной гипоксией, подобный эффект у **подростков**. Они обнаружили, что наличие ОАС или ночной гипоксии связано с более тяжелой степенью фиброза и более высоким уровнем **маркеров окислительного**

стресса в моче. Кроме того, уровень маркеров окислительного стресса коррелировал со степенью гипоксии. Данное исследование убедительно доказывает, что гипоксия вследствие ОАС у подростков может усугублять течение НАЖБП за счет усиления окислительного стресса. В сентябрьском выпуске журнала также опубликована статья Asgharpour et al., которые разработали экспериментальную модель **гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), связанного с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)**. Они получили стабильный изогенный гибрид C57BL/6J (B6) и 129S1/SvImJ (S129) мышей, которым давали пищу с повышенным содержанием жиров и свободный доступ к глюкозе и фруктозе. После перевода на данный режим питания у мышей последовательно развились стеатоз (4–8 нед.), НАСГ (16–24 нед.), прогрессирующий фиброз (с 16-й недели) и наблюдалось **самопроизвольное развитие ГЦР**. Важно отметить, что профиль генной экспрессии ГЦР был сходен с характеристиками ГЦР человека подклассов S1 и S2. Эта модель может быть с успехом

использована для доклинических исследований НАЖБП-ассоциированного ГЦР.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Урсодеооксихолевая кислота как потенциальный метод лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни печени и почек

В настоящее время не разработано эффективной лекарственной терапии поликистозной болезни печени (ПБП).

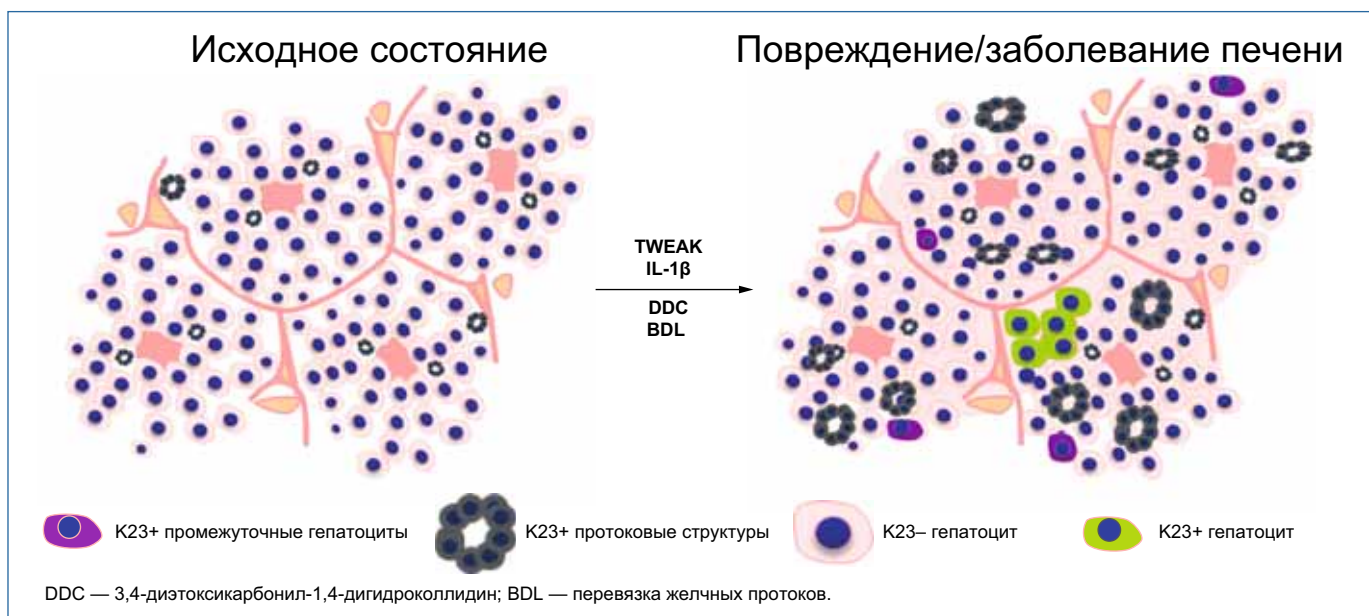
В экспериментальных условиях урсодезоксихолевая кислота (УДХК) ослабляет образование кист в печени *in vitro* и у животных с ПБП. На основании этих данных D'Agnoletti et al. провели многоцентровое рандомизированное исследование у пациентов с симптоматической ПБП. Пациенты были рандомизированы в группу лечения УДХК (15–20 мг/кг в сутки) в течение 24 нед. или в группу, не получавшую лечения. Основным оцениваемым показателем было пропорциональное

изменение общего объема печени. В исследовании было обнаружено, что общий **объем печени не изменился у всех пациентов с распространенной ПБП** при назначении УДХК в течение 24 нед., но **снижся в подгруппе пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью печени и почек**. Результаты данной работы показывают необходимость дальнейших исследований в большей популяции пациентов.

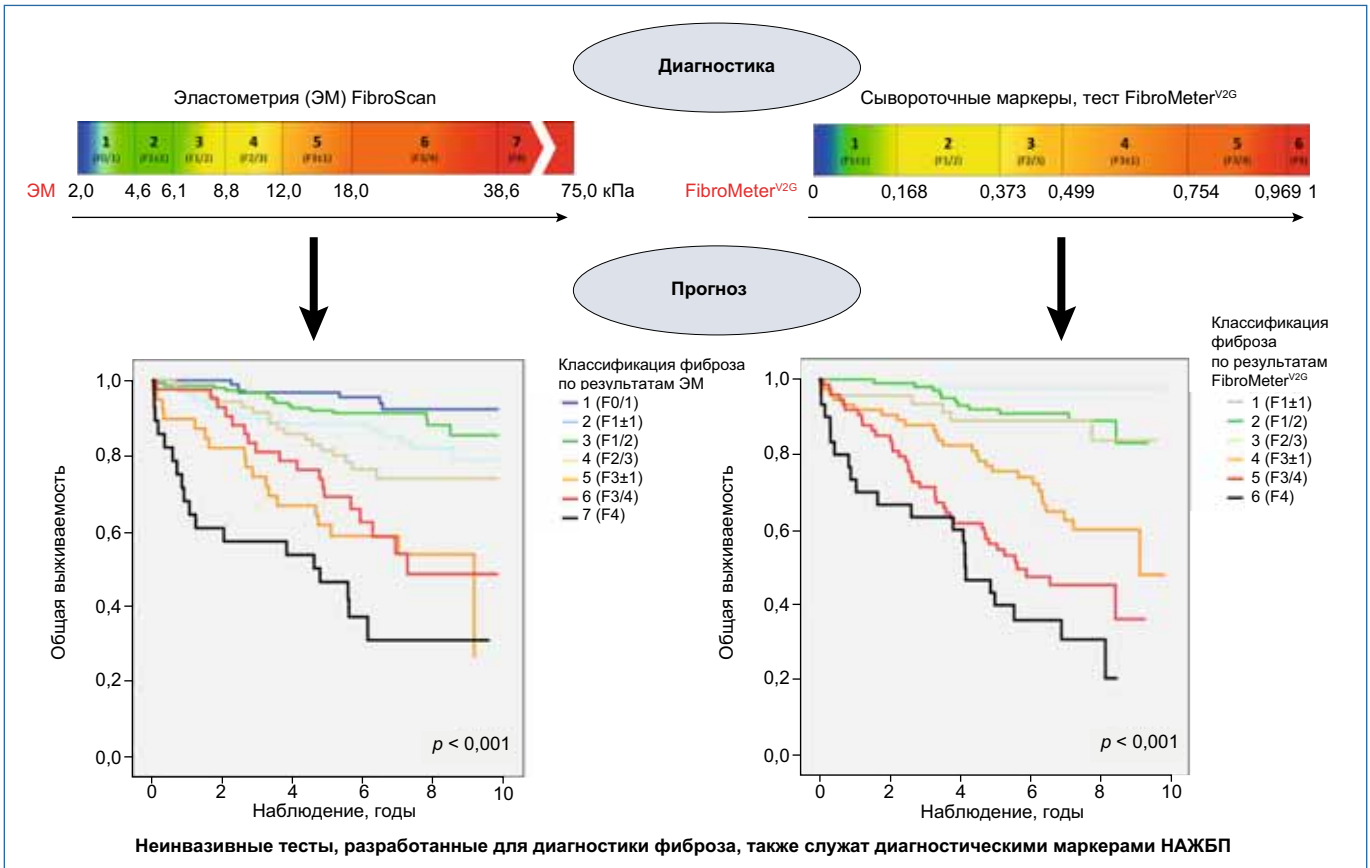
ГЕПАТИТ С

Минимальная остаточная вирусемия на фоне комбинированной терапии с софосбувиром. Есть ли повод для беспокойства?

Определение времени до первого исчезновения РНК HCV в крови на фоне лечения — основа индивидуализированного лечения в эру комбинированной терапии с пегилированными интерферонами (PegIFN). В настоящее время клиническая ценность мониторинга



Guldiken et al. 2016



Boursier et al, 2016

вирусной кинетики в прогнозировании риска рецидивов на фоне ПППД неизвестна. В совместном исследовании 3 европейских клинических центров Maasouty et al. ретроспективно оценили корреляцию между вирусной кинетикой и исходами лечения у 298 пациентов с HCV генотипов 1–5, получавших комбинированную терапию с софосбувиром. **Хотя на поздних этапах лечения и даже у 20 % пациентов к концу лечения часто выявлялись остаточные уровни РНК HCV, у всех были получены высокие показатели устойчивого вирусологического ответа, поэтому остаточная вирусемия не была прогностическим фактором неэффективности лечения.** Высокая частота рецидивов была зарегистрирована только у пациентов с HCV генотипа 3, получавших наиболее щадящую комбинацию софосбувир + рибавирин, если

уровень РНК HCV превышал 45 МЕ/мл на 2-й неделе. Был сделан вывод, что нет необходимости продлевать терапию даже при сохранении низкого уровня вирусемии HCV на фоне лечения, если пациент получает двухкомпонентную схему терапии ПППД.

ГЕПАТИТ В Терапевтическая вакцинация против гепатита В пока безрезультатна?

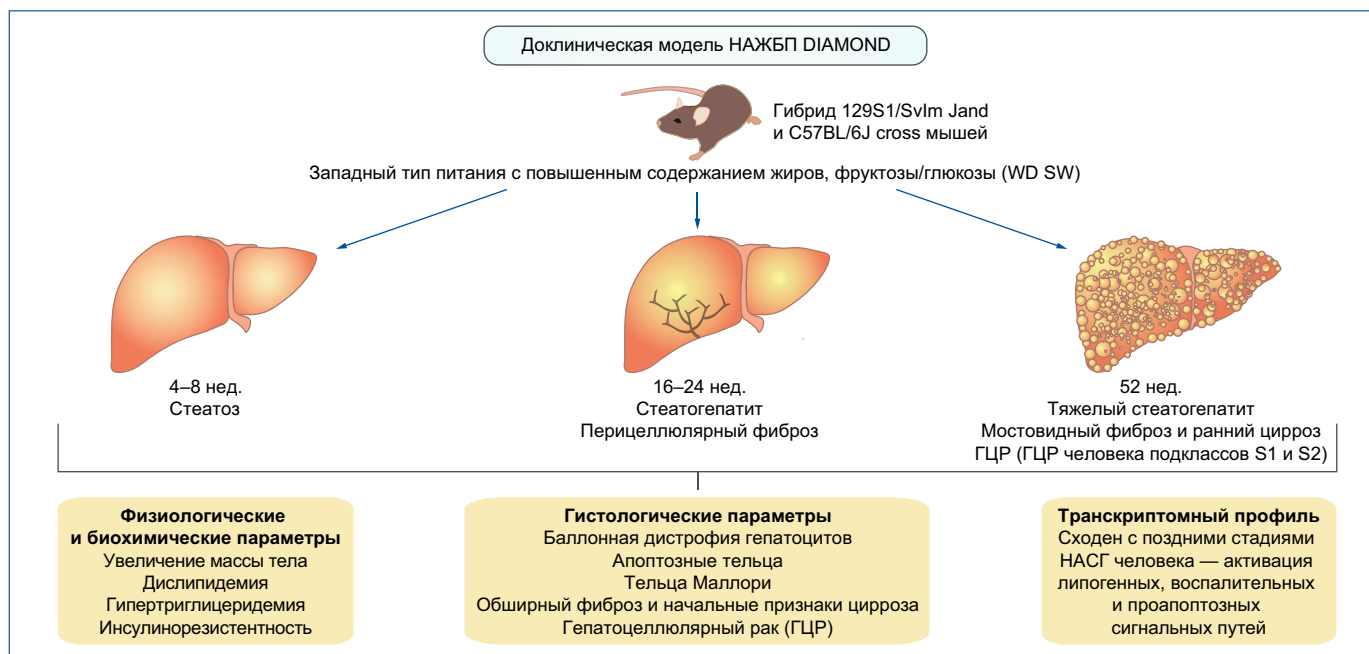
Для ускорения элиминации поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) при длительном лечении аналогами нуклеоз(т)идов (АН) был предложен интересный подход — специфическая иммунная стимуляция вирусом гепатита В (HBV). GS-4774 — это дрожжевая инактивирован-

ная нагреванием Т-клеточная вакцина, экспрессирующая HBsAg, сердцевинный антиген и Х-антиген HBV. Естественным адьювантом в данной вакцине выступают дрожжевые грибы *Saccharomyces cerevisiae*, которые активируют Т-клеточный ответ. В контролируемом исследовании проверки концепции II фазы Lok et al. методом рандомизации распределили 178 больных хроническим гепатитом В с подтвержденной вирусной супрессией для получения либо только АН, либо комбинации АН + GS-4774 в дозе 2, 10 или 40 дрожжевых единиц подкожно каждые 4 нед. в течение 20 нед. **Вакцина GS-4774 хорошо переносилась, но не обеспечила значимого снижения сывороточного уровня HBsAg у пациентов с вирусной супрессией, и ни у одного пациента не была зарегистрирована элиминация сывороточного HBsAg.**

Для дальнейшего изучения терапевтической ценности GS-4774 проводятся дополнительные исследования комбинированных методов лечения с другими препаратами и в различных популяциях пациентов (например, ранее не получавших лечения).

ГЕПАТИТ D Ингибиторы проникновения при хроническом гепатите D — первый шаг в разработке эффективного лечения?

Со времени описания умеренного и, в большинстве случаев, временного противовирусного действия комбинированной терапии с интерфероном при хроническом гепатите, вызванном вирусом D (HDV),



Asgharpour and Cazanave et al. 2016

более 20 лет назад не было достигнуто каких-либо успехов в лечении этой самой тяжелой формы вирусного гепатита. В сентябрьском номере опубликовано 2 проспективных анализа фармакокинетики, безопасности и эффективности нового ингибитора проникновения HBV и HDV микрлудекса В. Одна работа, выполненная Blank et al., представляет собой впервые проведенное у человека открытое клиническое исследование I фазы с участием 36 здоровых добровольцев, а вторая — исследование Bogomolov et al. Ib–IIa фазы с участием 24 пациентов с хроническим гепатитом дельта. Мирклудекс В — это миристоилированный белок из 47 аминокислот, полученный из preS1-домена крупного поверхностного белка HBV. Данный препарат эффективно ингибирует проникновение HBV и HDV в клетку. **Специфическое ингибирование ключевых рецепторов HBV и HDV позволило снизить уровень РНК HDV у всех пациентов.** У 2 из 8 пациентов, получавших монотерапию данным препаратом, и у 5 из 7 пациентов,

получавших комбинированную терапию с PegIFN, была зарегистрирована элиминация РНК HDV на 24-й неделе. Для оценки полного эффекта этого препарата и его потенциальной области применения необходимо более длительное клиническое наблюдение. Однако полученные данные уже достаточно многообещающи и оправдывают дальнейшее исследование микрлудекса В в комбинации с PegIFN для лечения гепатитов В и D.

ГЕПАТИТ E Механизмы резистентности к рибавирину

Рибавирин показал значительную противовирусную активность при лечении острого и хронического гепатита, вызванного вирусом E (HEV). Однако в некоторых случаях пациенты не отвечают на лечение рибавирином, что может считаться проявлением резистентности к препарату у некоторых штаммов. В своем исследовании Debing et al. описали

механизмы резистентности к рибавирину и показали, что за ее формирование могут быть ответственны некоторые мутации (Y1320H, K1383N и G1634R) в полимеразе вируса и вставки в гипервариабельном регионе вирусного генома. Они также могут играть роль в выживаемости вируса и повышать активность его репликации. Эти данные очень важны для лучшего понимания резистентности к рибавирину и его механизма действия при HEV-инфекции.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР) Употребление алкоголя повышает риск ГЦР

Вопрос о том, увеличивает ли употребление алкоголя риск осложнений у пациентов с циррозом, связанным с гепатитом С, до сих пор остается спорным. Vandenbulcke et al. изучили эту проблему в проспективном обсервационном исследовании, включавшем 192 пациентов с компенсированным циррозом, связанным

с гепатитом С. **Авторы показали, что употребление алкоголя в небольших и умеренных дозах повышает риск ГЦР у этой категории пациентов. Эти данные убедительно свидетельствуют, что лечение этих пациентов должно включать воздержание от алкоголя.**

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ (ЛПП)

Выявление факторов риска хронизации у пациентов с ЛПП

У некоторых пациентов с ЛПП развивается хроническая печеночная недостаточность, однако до сих пор неизвестны факторы риска подобных исходов. Medina-Caliz et al. изучили испанский регистр ЛПП и сделали несколько новых и важных наблюдений. По их данным, хроническая печеночная недостаточность развивается примерно у 8 % пациентов, а термин «хроническое ЛПП» следует использовать при сохранении ано-

мального уровня печеночных ферментов в течение года. Примерно у $1/3$ пациентов развивается цирроз. К факторам риска хронизации относятся пожилой возраст, дислипидемия и более тяжелое поражение печени на 2-м месяце после ЛПП. Исследователи также показали, что фактором хронизации служит прием статинов.

ЦИРРОЗ

Новый подход к анализу ЭЭГ для диагностики минимальной печеночной энцефалопатии

Все попытки диагностики печеночной энцефалопатии (ПЭ) на ранней стадии сталкиваются с огромным разнообразием результатов тестов, что

затрудняет поиск клинически значимых оцениваемых показателей и изучение патогенеза. Olesen et al. изучили вариабельность результатов ЭЭГ у пациентов с циррозом. В результате в этой популяции была отмечена более низкая вариабельность ЭЭГ по сравнению с контрольной группой, а также зарегистрирован двухфазный характер изменений.

У пациентов с минимальной ПЭ отмечалась высокая вариабельность показателей по сравнению с пациентами с циррозом без ПЭ, а при явной ПЭ вариабельность снижалась. Важность данного наблюдения пока трудно оценить, однако оно приоткрывает некоторые патофизиологические основы развития ПЭ.

Richard Moreau* at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, Université Paris Diderot, Paris, France DHU UNITY, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflammex, ComUE Sorbonne Paris Cité, 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; Université Paris Descartes; Labex Immuno-oncology; Faculté de Médecine; Sorbonne Paris Cité; Paris, France.

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