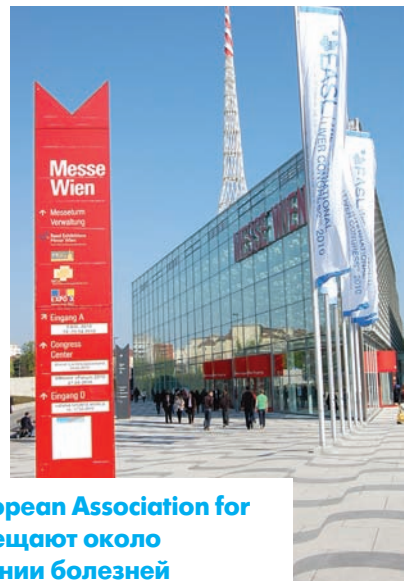
Н.В. Харченко

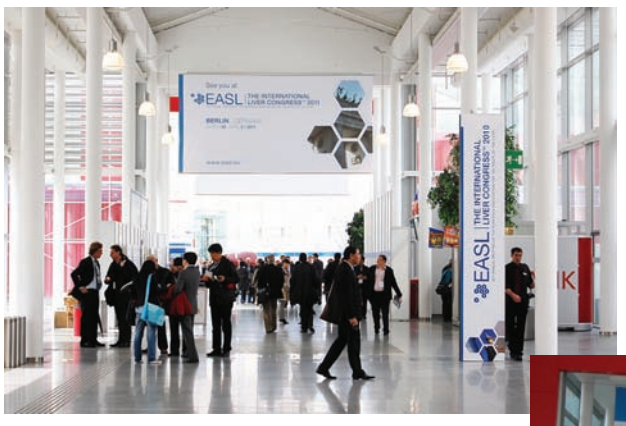
Новости с 45-го конгресса Европейской ассоциации по изучению печени



14-18 апреля в г. Вене (Австрия) состоялся 45-й конгресс Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) – The International Liver Congress (ILC) 2010. Ежегодно это мероприятие посещают около 7500 тыс. ученых и клиницистов со всего мира для ознакомления с последними достижениями в диагностике и лечении болезней печени. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор наиболее интересных докладов, прозвучавших на конгрессе, подготовленный нашей редакцией при содействии главного гастроэнтролога МЗ Украины, доктора медицинских наук, профессора Наталии Вячеславовны Харченко.

У более 90% пациентов с 1 генотипом HCV, достигших раннего устойчивого вирусологического ответа, можно добиться УВО за 6 мес

В настоящее время около 170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Так как вакцина от этого заболевания отсутствует, основная роль отводится лекарственной терапии, необходимой для замедления или прекращения репликации вируса и, следовательно, предотвращения прогрессирования повреждения печени и развития осложнений – цирроза, печеночной недостаточности и печеночноклеточного рака.



В исследовании Forns и соавт. 161 пациента с 1 генотипом HCV, набранных из клинических центров Европы и США, рандомизировали для получения на протяжении 12 нед телапревира в различных дозировках в дополнение к пегилированному интерферону (ПЕГ-ИФН) α2a или α2b + рибавирин 800-1200 мг/сут. Через 12 нед пациентам назначали дополнительный курс ПЕГ-ИФН и рибавирина в зависимости от ответа на лечение: если с 4-й по 20-ю неделю ДНК HCV не определялась (т. е. был достигнут ранний вирусологический ответ) – длительностью 12 нед, в ином случае – продолжительностью 36 нед.

Среди пациентов, получавших лечение в течение 24 нед (68%; от 56 до 75% в зависимости от группы), устойчивого вирусологического ответа (УВО) достигли 93-100% больных. Частота УВО, расцениваемого как излечение от вирусного гепатита С, не зависела от типа ПЕГ-ИФН и режима приема телапревира (2 или 3 р/сут).

У пациентов, получавших телапревир, ПЕГ-ИФН и рибавирин на протяжении 48 нед, УВО был достигнут в 18% случаев (от 10 до 24% в разных группах лечения).

До 24-й недели 14% больных прервали лечение по различным причинам, включая отсутствие вирусологического ответа и побочные эффекты. Последние наблюдались с одинаковой частотой во всех группах терапии.

Влияние S-аденозилметионина на клеточный рост, апоптоз и рак печени

Ключевой терапевтической стратегией в лечении заболеваний печени является управление апоптозом. Здоровые ткани находятся в постоянном равновесии, т. е. количество клеток, элиминированных в результате апоптоза, равно количеству клеток, возникших в результате митоза. Однако патологические состояния приводят к нарушению тканевого гомеостаза между пролиферативным процессом и гибелью клетки, что и является дебютом заболевания.

Именно так развивается ряд заболеваний печени, включая первичный рак печени.

Персистирующие/избыточные стимуляторы апоптоза, предрасполагающие к высокой регенеративной активности, увеличивают риск митотической ошибки – возникновения опухолевого процесса.

Превалирующая гибель клеток может привести к острому нарушению функции – печеночной недостаточности. Примерами таких состояний являются хронические вирусные заболевания печени, холестатические процессы, алкогольная болезнь печени.

S-аденозилметионин (адеметионин) – главный биологический донатор метиловых групп, синтезируемый из метионина и АТФ в реакции, которую катализирует метионинаденозилтрансфераза (МАТ). У млекопитающих два гена (МАТ1А и МАТ2А) кодируют две гомологичные каталитические субъединицы МАТ; третий ген (МАТ2β) кодирует β-субъединицу, которая регулирует изофермент, кодируемый МАТ2А.

В норме в печени экспрессируется МАТ1А, а во внепеченочные тканях – МАТ2А. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) происходит индукция МАТ2А и МАТ2β, что способствует росту опухолевых клеток. У больных циррозом различной этиологии, в том числе алкогольной, снижаются активность МАТ и биосинтез адеметионина в печени. Последствия дефицита адеметионина в печени были продемонстрированы в экспериментальном исследовании в клеточных моделях с отсутствием МАТ1А: отмечался выраженный стеатоз и окислительное повреждение печени, спонтанно развивалась ГЦК.

Предрасположенность к ГЦК частично можно объяснить нарушением влияния адеметионина на рост клеток. Так, адеметионин подавляет митогенный эффект факторов роста (в частности, фактора роста гепатоцитов).

Функция адеметионина не ограничивается контролем роста клеток печени – он также регулирует их апоптоз. Очень интересное открытие сделали Shelly и Mato: в нормальных гепатоцитах адеметионин обладает антиапоптотической активностью, а в клетках ГЦК, напротив, проявляет проапоптотическое действие. Кроме того, в клетках рака печени (но не в нормальных гепатоцитах) адеметионин способен селективно индуцировать изоформу Bcl-xL, запускающую апоптоз. Таким образом, адеметионин можно рассматривать как перспективный препарат для профилактики и лечения рака печени. В докладе Martinez-Chantar было отмечено, что хронический дефицит адеметионина приводит к спонтанному развитию первичного рака печени. В настоящее время адеметионин применяется при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазе, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, абстинентном синдроме, а также при депрессиях*.

Эффективность аппаратов «искусственной печени» пока недостаточна

Результаты двух европейских исследований показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью использование экстракорпоральных устройств не обеспечивает преимуществ в выживаемости, несмотря на положительный диализный эффект.

В первое исследование (Rifai et al.) были включены 145 пациентов с циррозом и быстрым ухудшением печеночной функции. Изучалось устройство Prometeus – новая система экстракорпоральной поддержки печени, позволяющая удалять белковые соединения и водорастворимые токсины путем фракционированной сепарации и абсорбции плазмы (ФСАП). Пациентов рандомизировали для получения только стандартной терапии либо стандартной терапии + ФСАП. Главной конечной точкой была выживаемость на 28-й и 90-й день независимо от трансплантации печени.

Результаты показали, что различия между группами были статистически недостоверными (на 28-й день – 66 vs 63%, p=0,7; на 90-й день – 47 vs 38%, p=0,35). Однако проведение ФСАП сопровождалось увеличением выживаемости в подгруппах пациентов с гепаторенальным синдромом (ГРС) I типа или оценкой по шкале MELD >30 (p=0,04 и p=0,02 соответственно).

! ГРС I типа – быстропрогрессирующая почечная недостаточность у больных циррозом, при которой креатинин сыворотки удваивается до уровня >2,5 мг/дл или клиренс креатинина снижается в 2 раза до уровня <20 мл/мин на протяжении менее 2 нед.

Во втором исследовании (Banares et al.) приняли участие 189 пациентов с циррозом, у которых острая печеночная недостаточность развилась на фоне хронической. Больных рандомизировали для получения стандартного лечения или терапии системой MARS («молекулярная абсорбирующая система рециркуляции»). MARS применяли «в низкой дозе» (до 10 сеансов по 6-8 ч в течение 21 дня). Главной конечной точкой была выживаемость через 28 дней.

Результаты показали значительное снижение креатинина сыворотки (на 20,0±33,1 vs 6,4±33,5%; p=0,02) и билирубина (26,4±26,1 vs 8,9±22,3%; p=0,001), а также более существенное уменьшение печеночной энцефалопатии (выраженное в % случаев, в которых тяжесть ПЭ уменьшалась с II-IV ст. на момент включения до 0-I ст. в период лечения; 56 vs 39%; p=0,06). Однако по главной конечной точке группы не различались – за 28 дней в них умерло практически одинаковое количество больных (40,8 vs 40,0%). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с циррозом и быстрым ухудшение печеночной функции MARS является безопасной процедурой, оказывает выраженный диализный эффект и уменьшает тяжесть печеночной энцефалопатии, однако не оказывает влияния на выживаемость.

Перспективы лечения неалкогольного стеатогепатита

Результаты международного исследования II фазы с участием пациентов с НАСГ показали эффективность нового препарата GS-9450 в снижении маркеров повреждения печени – аланининовой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз. GS-9450 является мощным ингибитором каспазы-8, 9 и 1 – внутриклеточных ферментов белковой природы, инициирующих апоптоз.

В этом двойном слепом исследовании с параллельными группами пациентов (n=124, большинство мужчин, средний возраст 45 лет, индекс массы тела >30 кг/м²) с верифицированным по данным биопсии НАСГ рандомизировали для получения 1; 5; 10 или 40 мг GS-9450 или плацебо 1 р/сут на протяжении 4 нед.

**Оригинальный препарат адеметионина 1,4-бутандисульфонат - торговое название Гептрал.*

Продолжение на стр. 4.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476

Новости с 45-го конгресса Европейской ассоциации по изучению печени

Продолжение. Начало на стр. 3.

После лечения у пациентов, получавших 40 мг препарата, произошло наиболее выраженное снижение АЛТ и АСТ (p<0,0001), при этом у 35% больных нормализовались уровни АЛТ (7-56 МЕ/л) и у 48% – уровни АСТ (5-40 МЕ/л). В контрольной группе значимых изменений АЛТ и АСТ и не произошло.

Кроме того, у пациентов, получавших активную терапию, концентрация фрагментов каспазного расщепления цитокератина-18 (маркера гибели гепатоцитов) снизилась в группах 10 и 40 мг (средние значения в начале и через 4 нед составили соответственно 540 и 445 ед/л в группе 10 мг и 562 и 386 ед/л в группе 40 мг).

Агонист FXR-рецептора показал эффективность у пациентов с первичным билиарным циррозом

В настоящее время единственным препаратом, одобренным для лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ), является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Однако значительная часть больных не отвечает на терапию этим препаратом, что требует разработки новых лекарственных средств.

Группа американских ученых представила обнадеживающие результаты исследования, в котором применялся агонист фарнезоид-Х-рецептора (FXR) INT-747 (6-этилхенодезоксихолевая кислота). Этот препарат был получен из хенодезоксихолевой кислоты – первичной желчной кислоты человека, являющейся естественным лигандом FRX. В экспериментах на животных INT-747 проявлял холеретический и антифибротический эффекты, а также снижал портальную гипертензию.

Исследование проводилось в 33 центрах 8 стран. Средний возраст больных составил 55 лет, 95% женщин. У всех пациентов был верифицированный (65%) или вероятный (35%) ПБЦ, а также отмечались стабильно высокие уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) – от 1,5 до 10 раз выше верхней границы нормы.

У пациентов с ПБЦ высокие уровни ЩФ ассоциируются с повышенным риском смерти.

В целом 165 пациентов были рандомизированы для получения INT-747 в дозе 10; 25 или 50 мг 1 р/сут или плацебо в течение 12 нед на фоне стандартной терапии УДХК.

В группах 10; 25 и 50 мг активного препарата уровень ЩФ снизился в среднем на 23,7; 24,7 и 21,0% соответственно (во всех случаях p<0,0001 по сравнению с плацебо); уровень фосфоглицераткиназы – на 48; 63 и 57% соответственно (во всех случаях p<0,0001 по сравнению с плацебо).

Наиболее частым побочным эффектом был зуд, о котором сообщили 47% больных группы плацебо, 47% пациентов группы 10 мг, 85% – группы 25 мг и 80% пациентов, которые получали препарат в дозе 50 мг. В группе плацебо выраженность зуда в большинстве случаев была незначительной, в то время как в группах активной терапии этот побочный эффект был, как правило, средней степени тяжести или тяжелым. Время появления зуда коррелировало с дозой препарата.

Тяжелые побочные эффекты наблюдались у 7 больных в группе 50 мг (в 3 случаях они были печеночного происхождения: гастроинтестинальное кровотечение, обострение ПБЦ и желтуха).

В связи с отсутствием дозозависимого ответа в последующих исследованиях будут изучаться более низкие дозы INT-747.

Аутотаксин – причина зуда, связанного с холестазом

Ученые из Нидерландов представили результаты исследования, убедительно свидетельствующие о том, что зуд, которым страдают пациенты с холестатическими заболеваниями, вызывается аутотаксином – ферментом семейства эктонуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы-2. Таким образом, ингибирование аутотаксина может стать наиболее эффективной противозудной стратегией у пациентов с холестазом.

Примерно у 0,5% женщин в период беременности развивается внутрипеченочный холестаз, который практически всегда сопровождается зудом. После родов зуд и холестаз быстро разрешаются. Зуд также является очень частым симптомом у пациентов с ПБЦ, причем на поздних стадиях заболевания он парадоксально уменьшается. Патогенез холестатического зуда долгое время оставался неизвестным; предполагалась роль желчных кислот, гистамина, серотонина и других медиаторов, однако применение антагонистов этих молекул не оказывало существенного эффекта.

Исследователи установили прямую линейную взаимосвязь между интенсивностью зуда и активностью аутотаксина у пациентов с холестазом. При этом гистамин, триптаза и соли желчных кислот не проявляли какой-либо корреляции с зудом.

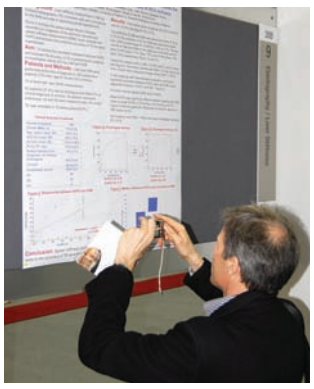
После начала билиарного дренажа через назогастральный зонд интенсивность зуда быстро уменьшалась одновременно со снижением уровней аутотаксина.

Авторы также изучили влияние солей 3,7-дигидроксихолевых кислот на активность аутотаксина, так как концентрация этих солей значительно увеличивается на поздних стадиях поражения печени, когда уменьшается интенсивность зуда. В эксперименте in vitro соли 3,7-дигидроксихолевых кислот – хенодезоксихолат и урсодезоксихолат, а также их глико- и тауроконъюгаты эффективно подавляли активность аутотаксина.

Новая потенциальная терапевтическая мишень при алкогольном гепатите

Остеопонтин – белок, составляющий значительную часть внеклеточного матрикса костей скелета и зубов. Известно, что он способен стимулировать активность клеток путем воздействия на различные рецепторы.

Испанские ученые установили, что остепонтин или его ген может стать перспективной мишенью для терапевтического воздействия у пациентов с алкогольным гепатитом. В ходе исследования было показано, что уровни этого белка у больных алкогольным гепатитом в 5 раз выше по сравнению с практически здоровыми людьми и в 4 раза выше, чем у инфицированных HCV (в обоих случаях p<0,001).



Авторы также провели экспериментальное исследование на животных. Кормление генетически немодифицированных мышей пищей с высоким содержанием этанола приводило к значительному повышению активности АЛТ (у самок – в 4 раза и у самцов – в 2 раза) по сравнению с мышами, у которых отсутствовал ген остеопонтина. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия гена остеопонтина запускает экспрессию профиброгенных генов.

Обсуждая представленные результаты, участники конгресса были единодушны в том, что создание новых лекарственных препаратов для лечения алкогольного гепатита является чрезвычайно необходимым. На сегодня у таких больных используются только кортикостероиды, однако они характеризуются недостаточной эффективностью и вследствие подавления иммунной системы значительно увеличивают риск тяжелых инфекций.

Полезные эффекты употребления черного шоколада у пациентов с патологией печени

Испанские ученые установили, что у пациентов с циррозом употребление черного шоколада уменьшает эндотелиальную дисфункцию и снижает постпрандиальную портальную гипертензию, вероятно, благодаря высокому содержанию антиоксидантов. При этом полезные эффекты этого продукта не ограничиваются печенью, а распространяются на весь организм. Белый шоколад, не содержащий флавоноидов какао, лишен этого преимущества.

Как отметил вице-секретарь EASL, профессор гепатологии Лондонского имперского колледжа, доктор Марк Зерц, не менее важным, чем инновационные технологии и наукоемкие открытия, является изучение потенциала безопасных природных соединений, способных улучшать здоровье человека в целом. Одним из таких продуктов может стать черный шоколад.

В исследовании 22 пациентов с циррозом в терминальной стадии болезни печени (оценка по шкале Child-Pugh 6,9±1,8 и по шкале MELD 11±4; градиент венозного давления в печени – ГВДП – 16,6±3,8 мм рт. ст.) рандомизировали на две равные группы для получения стандартного жидкого питания, содержащего черный шоколад (85% какао, 0,55 г черного шоколада Lindt Excellence на кг массы тела) или белый шоколад (0,65 г белого шоколада Lindt Excellence на кг массы тела). Пища в обеих группах содержала эквивалентное количество калорий, жиров, белков и углеводов и имела одинаковый объем.

С помощью ультразвукового допплера до приема пищи и через 30 мин определяли ГВДП, артериальное давление (АД) и портальный кровоток.

Оба вида питания вызывали достоверное увеличение портального кровотока (+24% в группе черного vs +34% в группе белого шоколада). Постпрандиальная гиперемия печени сопровождалась увеличением ГВДП с 17,3±3,6 до 19,1±2,6 мм рт. ст. (p=0,07) у пациентов, получавших черный шоколад, и с 16,0±4,7 до 19,7±4,1 мм рт. ст. (p=0,003) у больных, которые употребляли белый шоколад. Относительное увеличение ГВДП было менее выраженным у пациентов, употреблявших черный шоколад (+10,3±16,3 vs +26,3±12,7%; p=0,02).

Авторы также установили достоверные различия между группами в среднем изменении АД. В группе черного шоколада оно повысилось на 7%, в то время как в группе белого шоколада осталось без изменений. У больных циррозом этот эффект черного шоколада может оказывать системное благоприятное действие, считают авторы.

Протонную лучевую терапию можно эффективно использовать для лечения нерезектабельных опухолей печени

Американские ученые представили результаты крупнейшего на сегодня проспективного исследования по применению протонной лучевой терапии (ПЛТ) для лечения опухолей печени у пациентов с циррозом.

Во время ПЛТ протоны проходят рядом с электронами, движущимися вокруг ядер опухолевых клеток, и «выбивают» их с орбиты. Как следствие, нарушается функция клеток опухоли, в том числе способность к пролиферации. Протонно-лучевую энергию можно распределять по трехмерному принципу, что позволяет оказывать более точное воздействие на ткани и, следовательно, безопасно доставлять более высокие дозы радиации.

В исследовании участвовали 76 пациентов с циррозом, осложнившимся гепатоцеллюлярной аденокарциномой. Все больные получили 15 фракций в течение 3 нед; суммарная доза составила 63 кобальт-Грей-эквивалента (КГЭ), или 4,2 КГЭ за сеанс.

Пациентов включали независимо от показаний к трансплантации и оценки по Child-Pugh (последняя варьировала от 7 до 15). Оценка по шкале MELD была 11-14 у 45% больных, 6-10 – у 38%, 15-20 – у 13% и >20 – у 4% участников. Примерно половина пациентов (47%) соответствовала Миланским критериям (1 очаг <5 см или до 3 очагов <3 см). Средний размер опухоли составлял 5,5 см.

Критериями исключения из участия были наличие >3 очагов или 1 очага размером <2 см, распространение опухоли за пределы печени и противопоказания к проведению ПЛТ вследствие других патологических состояний.

Безопасность ПЛТ была расценена как очень высокая – через 3 мес после курса терапии средняя оценка по шкале MELD увеличилась с 12 до 14 (статистически недостоверное различие).

Трехлетняя общая выживаемость составила 60% у пациентов, которые соответствовали Миланским критериям, и 20% у остальных больных; 3-летняя выживаемость без прогрессирования – 48 и 12% соответственно.

У 20% участников произошел локальный рецидив, у 30% – внутрипеченочный и у 17% – внепеченочный рецидив.

Основным ограничением широкого применения ПЛТ является громоздкость и очень высокая стоимость циклотрона и синхротрона (ускорителей тяжелых частиц). По состоянию на апрель 2010 г. в мире имеется всего 29 центров ПЛТ – в странах Западной Европы, США, Канаде, Китае, России, Южной Корее и ЮАР.

***

Украинская делегация, посетившая конгресс ILC-2010, состояла из 44 человек. Хочется верить, что полученная ими информация позволит сделать еще один шаг к улучшению качества гастроэнтерологической помощи украинским пациентам.

Подготовил ***Алексей Терещенко***