

Лечение гепатита С: антифибротическая и антипролиферативная активность интерферона

Появление новых противовирусных препаратов прямого действия (ППД) открывает широкие возможности для лечения больных гепатитом С, в том числе пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени (ЦП). Сейчас все более очевидным становится тот факт, что излечение от гепатита не означает избавления больного от ЦП. И вопрос о том, является ли ЦП обратным состоянием и какой именно ЦП обратим, представляется весьма актуальным. Ответить на него, основываясь на ограниченном опыте использования ППД, пока что сложно, и все наши знания по этой теме базируются на анализе исходов противовирусной терапии (ПВТ), основанной на интерфероне (ИФН). Почти двадцатилетний опыт его применения для лечения гепатита В и С дал возможность накопить огромный фактический материал, позволяющий сделать однозначный вывод, что фиброз обратим. Утверждать, что и ЦП обратим, можно с меньшей долей уверенности, поскольку ИФН противопоказан в качестве средства ПВТ больным суб-, а тем более декомпенсированным ЦП. Поэтому работ, подтверждающих возможность обратного развития ЦП у декомпенсированных больных, мало для статистически обоснованных выводов. Тем не менее они есть и будут упомянуты в данной статье. Однако прежде всего следовало бы обсудить проблему теоретически, а именно: какие существуют предпосылки для обратного развития фиброза и ЦП?

Очевидно, для этого необходима в первую очередь деградация экстрацеллюлярного матрикса, регенерация гепатоцитов, которые бы заместили соединительную ткань, и восстановление дольковой архитектуры с порто-центральной направленностью кровотока (табл. 1). Если хотя бы один из этих механизмов не срабатывает, то обратного развития цирроза не происходит.

Необходимые условия для регрессии ЦП	Молекулярные механизмы
Истончение фиброзных септ	Энзиматическая деградация
Регенерация гепатоцитов	Отсутствие воспалительной активности. Наличие сохранных гепатоцитов
Восстановление дольварной архитектоники печени	Отсутствие тромбоза и сохранность портальных сосудов и центральной вены

Деградация фиброзных септ происходит в основном в результате их энзиматического переваривания с участием специализированного семейства ферментов-металло-протеиназ. Параллельно идет процесс снижения активности звездчатых клеток или ускоряется их апоптоз. Металло-протеиназы могут разрушать большинство компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Однако наличие большого количества перекрещивающихся коллагеновых волокон, накопление эластических волокон, которые являются маркерами старого фиброза, могут нарушать энзиматическую деградацию. Таким образом, «молодой» фиброз легче обратим, нежели «старый».

Регенерация печеночной ткани необходима для замещения гепатоцитами фиброзной ткани. Одним из условий является отсутствие воспаления в месте регенеративной активности. При вирусных гепатитах это достигается путем подавления репликации вируса. Таким образом, устойчивый вирусологический ответ (УВО) является неотъемлемым условием регенерации. Однако даже при снижении выраженности воспаления регенераторный потенциал может в значительной степени варьировать. Превалирование старых гепатоцитов, постоянно повторяющиеся циклы регенерации и некроза снижают регенераторный потенциал. В случае атрофического цирроза способность гепатоцитов к удвоению исчерпывается вследствие истощения теломер. При этом обратное развитие ЦП проблематично.

Наконец, существенным фактором, ограничивающим развитие ЦП, является возможность восстановления нормальной архитектоники печеночной дольки с формированием транслобулярного кровотока от портального тракта к центральной вене и восстановление всех функций гепатоцитов. Не у всех больных ЦП после рассасывания соединительной ткани могут возникнуть портальные тракты. В частности, препятствием к восстановлению может быть тромбоз приносящих или отводящих сосудов. Таким образом, можно с высокой долей вероятности прогнозировать обратное развитие ЦП у пациентов с УВО при условии, что имеются только начальные проявления ЦП, есть регенераторные резервы и отсутствуют сосудистые тромбозы. Поскольку мы знаем, что клинически ЦП может быть компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным, нетрудно представить, что и с точки зрения патолога

ЦП не является чем-то однородным и тоже может делиться на стадии.

Несмотря на наличие разнообразных шкал для оценки выраженности фиброза, инструментов, пригодных для мониторинга его обратного развития, совсем мало. К примеру, различия в частоте реверсии фиброза, согласно данным, приведенным в таблице 2, помимо прочего, могут быть объяснены с помощью инструментов (шкал), использованных для его оценки. Видно, что доля больных с обратным развитием ЦП выше у авторов, использовавших шкалы Ishak и Scheuer, и меньше у использовавших METAVIR. Последняя шкала «уже», чем, к примеру, Ishak, в которой цирроз – это и 5-я, и 6-я стадии. Поэтому если оценивать реверсию по шкале Ishak, то смена 6-й стадии на 5-ю – это уже реверсия, хотя у больного как был, так и остался ЦП. При этом использованные METAVIR вообще не покажет улучшения, поскольку ЦП описывается однозначно как стадия 4.

В связи с этим появление новых инструментов для оценки обратного развития фиброза вполне оправданно. Например, шкала Laennec (рисунок) позволяет различать три стадии цирроза: (4a) большие узлы и тонкие септы; (4b) меньшего размера узлы и более толстые септы; (4c) маленькие узлы и толстые септы (атрофический цирроз). Обратное развитие ЦП возможно на стадиях 4a и 4b и маловероятно – на стадии 4c. Не исключено, что точка невозврата (когда ЦП становится необратимым) находится как раз между этими стадиями, хотя для более точного предсказания необходим также учет клинических данных.

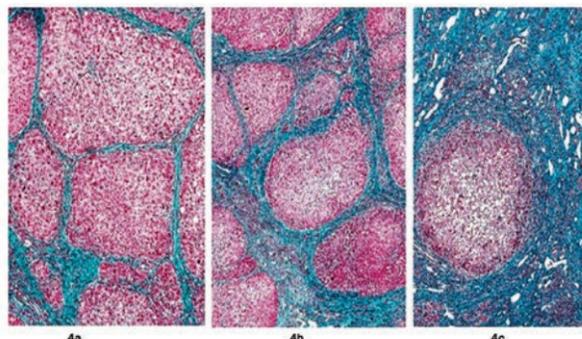


Рис. Классификация цирроза по Laennec: 4a – цирроз с большими узлами и тонкими септами; 4b – цирроз с меньшими узлами и более толстыми септами; 4c – атрофический цирроз с маленькими узлами и толстыми фиброзными септами

Любопытна классификация ЦП, предложенная D'Amico и соавт. (табл. 2), сочетающая гистологические, инструментальные и клинические критерии. Дело в том, что с прогностической точки зрения очень важно выделять фиброз со сформировавшимся варикозным расширением вен пищевода или без него, так как около 50% больных погибают от первого кровотечения из ВРВП и еще 25% – от повторного. В связи с этим при компенсированном ЦП (класс А по Чайлд-Пью) выделяют 2 стадии (1 и 2) в зависимости от наличия ВРВП, поскольку это коррелирует с разными исходами заболевания. И в этом случае печеночный градиент венозного давления (HVPG), являющийся непрямым маркером портальной гипертензии, лучше характеризует тяжесть заболевания и исходы, в частности риск развития декомпенсации и смерти, чем традиционные шкалы Чайлд-Пью или MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Также примечательно, что повышение HVPG коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Шкала METAVIR	F4	F4	F4	F4	F4
Шкала Ishak	5-6	6	6	6	6
Гистология	Фиброгенез и ангиогенез	Перекрещенные соединительно-тканевые волокна	Бесклеточная рубцовая ткань. Небольшие узлы	Нерастворимая рубцовая ткань. Маленькие узлы	Рубцовая ткань и большие узлы
HVPG		>5	≥10	≥12	≥12
Клинические проявления	Нет	Нет	Формирование ВРВП	Асцит (без кровотечения)	Кровотечение из ВРВП (±асцит)
Стадия	Ранняя стадия ЦП	Компенсированный ЦП (стадия 1)	Компенсированный ЦП (стадия 2)	Декомпенсированный ЦП (стадия 3)	Декомпенсированный ЦП (стадия 4)

Согласно классификации D'Amico, декомпенсированный ЦП устанавливается при наличии осложнений портальной гипертензии (асцита, кровотечения, печеночной энцефалопатии) или печеночной недостаточности (желтухи). Стадия 3 характеризуется асцитом без ВРВП, а стадия 4 – кровотечением из ВРВП с наличием или отсутствием асцита.

Из неинвазивных методов оценки обратного развития фиброза теоретически были бы более интересны «длинные шкалы», например, в FibroMetr предусмотрена специальная дополнительная шкала CirrhoMeter для определения выраженности тяжелого фиброза-ЦП. Имеются исследования, в которых при помощи эластографии печени (FibroScan) продемонстрирована обратная динамика фиброза у пациентов, достигших УВО. Однако отсутствие гистологического контроля не позволяет считать, что эти изменения зависят от динамики фиброза, а не от уменьшения выраженности воспалительной инфильтрации. В целом же приходится констатировать, что пока нет достаточного количества исследований, которые бы позволили использовать неинвазивные маркеры фиброза для наблюдения за его обратным развитием.

По этой причине практикующие врачи в большей степени ориентируются на клинические исходы, связанные с развитием УВО, нежели на гистологические показатели или результаты неинвазивных методов исследования. Огромный накопленный опыт свидетельствует о том, что пациенты, достигшие в процессе лечения УВО, имеют более низкие шансы наступления неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием цирроза (частота трансплантаций, ГЦК, смертность, связанная и не связанная с заболеванием печени). В одном из исследований в когорте из 344 больных гепатитом С, находившихся под наблюдением до 18 лет после развития УВО, у 88% пациентов наблюдалось обратное развитие или отсутствие прогрессии фиброза, а у 64% – обратное развитие цирроза.

Не только УВО, но и длительная супрессия вируса, например, при гепатите В, связана со значительным снижением выраженности фиброза, частотой развития ГЦК и пр. Однако точная оценка связи эрадикации вируса и обратного развития фиброза может быть прослежена только при гепатите С, ибо при HCV-инфекции эрадикация вируса является чрезвычайно редким событием.

В последние 10-15 лет было проведено несколько исследований с целью установить влияние ИФН на исходы гепатита и ЦП. К сожалению, методологические недостатки были практически в каждом из них. К частым следует отнести объединение пациентов с тяжелым фиброзом (Metavir F3) и ЦП в одну группу и оценка развившихся событий применительно к объединенной группе, а не к больным ЦП отдельно. Ни одно из исследований не было плацебо-контролируемым, больные декомпенсированным ЦП не могли получать ИФН. Подавляющее большинство исследований были наблюдательными и ретроспективными. Тем не менее часть из них заслуживает внимательного рассмотрения.

Прежде всего следует отметить большое число исследований, где была показана возможность обратного развития фиброза (не ЦП!). Так, в исследовании Samra и соавт., включавшем 1013 пациентов с хроническим гепатитом С, которые ранее не получали терапии, было продемонстрировано, что у больных с УВО обратное развитие фиброза встречается достоверно чаще, нежели у пациентов с рецидивом или у пациентов, не ответивших на ПВТ.

Похожие данные приводит Everson и соавт. В своем исследовании они сравнивали вирусологический и гистологический ответ на лечение. Было установлено, что у пациентов с УВО (n=40) снижение выраженности фиброза (1,0; p<0,0001) и воспаления (0,65; p<0,0001) было более значительным, нежели в случае рецидива заболевания (n=59), причем это касалось как выраженности фиброза (0,04; p<0,0001), так и воспаления (0,14; p=0,0768). У пациентов, не ответивших на лечение (n=85), статистически значимого улучшения ни по одному из изучаемых показателей выявлено не было. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым фактором, влияющим на обратную динамику фиброза, был только УВО (p=0,0005 – по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и p=0,7525 – по сравнению с больными с рецидивом). Таким образом, мы приходим к пониманию того, что УВО может рассматриваться как суррогатный маркер исходов у больных с хроническим вирусным гепатитом. И сейчас мы определим значимость этого фактора для оценки прогноза у больных ЦП. Ниже приведены результаты

10 исследований, которые убеждают в возможности обратности ЦП не менее чем у 50% больных (123 из 226) (табл. 3).

Исследование	n	Месяцев после УВО	Шкала	Частота регрессии, %
Reichard et al. (1999)	3	24-96	Scheuer	100
Arifbet al. (2003)	6	6-72	Ishak	83
George et al. (2009)	8	56	Ishak	75
Poynard et al. (2002)	37	<24	Metavir	68
D'Ambrosio et al. (2012)	38	48-104	Metavir	61
Everson et al. (2008)	40	6	Metavir	50
Shiratori et al. (2000)	24	12-120	Metavir	46
Mallet et al. (2008)	39	11	Metavir	44
Pol et al. (2004)	17	Нет данных	Metavir	24
Maylin et al. (2008)	14	6	Metavir	64%

В исследовании D'Ambrosio и соавт. на основании парных биопсий, проведенных с интервалом в среднем 61 месяц у 38 пациентов с развившимся УВО, было констатировано обратное развитие цирроза у 61% и снижение содержания коллагена – у 89% больных.

В исследовании Mallet и соавт. в когорте из 143 пациентов с гистологически очевидным циррозом (Metavir F4) по окончании ПВТ была проведена повторная биопсия. У 71,9% пациентов фиброз не регрессировал, но у 9,4% была констатирована реверсия ЦП в тяжелый фиброз (F3), у 10,4% – в умеренный фиброз (F2), у 7,3% – в незначительный и у 1% фиброз вообще не был выявлен (F0). При последующем наблюдении у 35% включенных в исследование пациентов с ЦП развилось хотя бы одно из осложнений цирроза: кровотечение из ВРВП (1 пациент) и ГЦК (3 пациента). Напротив, среди пациентов с реверсией ЦП осложнений не было. Среди 22 (23%) пациентов, у которых не было обратной динамики фиброза, 16 (17%) умерло, шестерым (7%) была произведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Ни одно из этих событий не встречалось среди 18 пациентов с регрессией фиброза.

Vrugo и соавт. изучили влияние УВО на частоту развития ВРВП *de novo* у 281 больного с ЦП путем повторного эндоскопического исследования, выполненного с интервалом 3 года. 68% пациентов, включенных в исследование, получили ПВТ препаратами ИФН, и у 34 (22,8%) развился УВО. Ни у одного из них, по сравнению с 22 (31,8%) из 69 пациентов, которые не получали лечение ($p < 0,0001$), и 45 (39,1%) из 115 больных без УВО ($p < 0,0001$) не было констатировано развитие ВРВП. Генотип 1b и исходное значение MELD как факторы, влияющие на эффективность ПВТ, были независимыми предикторами развития ВРВП при мультивариантном анализе. Авторы утверждают, что лечение ИФН и формирование УВО препятствуют развитию соединительной ткани и, как следствие, формированию портальной гипертензии и ВРВП.

В другом исследовании Roberts и соавт. нашли, что УВО вызывает значимое снижение HVPГ у пациентов с компенсированным ЦП, обеспечивая биологическое подтверждение отсутствия ВРВП в исследовании Vrugo и соавт.

Помимо упомянутых выше обсервационных исследований, существует немало ретроспективных, поддерживающих идею о том, что УВО можно рассматривать как суррогатный маркер исходов заболевания у больных ЦП. Так, в исследовании Итальянской ассоциации по изучению печени было вовлечено 863 пациента с гистологически подтвержденным ЦП (стадия 1 по G. D'Amico, см. выше), которые получали лечение ИФН. Последующее время наблюдения за ними составило $96,1 \pm 38,4$ мес. Исследование продемонстрировало, что частота имеющих отношение к печени неблагоприятных событий была равна нулю среди пациентов с УВО (124/883=14%) и 1,88 (95% ДИ: 1,54-2,27), если УВО не развивался ($p < 0,001$). Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что главными факторами, влияющими на развитие осложнений в период наблюдения, были отсутствие УВО и низкий уровень тромбоцитов. Более того, пациенты без УВО имели в 2,6 раза выше риск развития ГЦК. Мультивариантный анализ показал, что старший возраст, мужской пол, тромбоцитопения и отсутствие УВО были независимыми предикторами развития ГЦК. Частота летальных исходов, имеющих отношение к болезни печени, составила 0,19 (95% ДИ: 0,02-0,71) у пациентов с УВО и 1,44 (95% ДИ: 0,14-1,78) – без УВО. Риск смерти был выше в 6,9 раза у пациентов без УВО, чем с ним. В то же время частота летальных исходов, не имеющих отношения к заболеванию печени, была примерно одинакова в обеих группах ($p = 0,2$). Значимость данного исследования подкрепляется большой выборкой и тем,

что все пациенты имели одинаковую стадию ЦП и получали одинаковое лечение (монотерапию ИФН).

Исследование Veldt и соавт. в чем-то подтверждает предыдущее, а в чем-то ему противоречит. Авторы нашли, что у пациентов с тяжелым фиброзом или ЦП (4-6 баллов по шкале Ishak), получавших различные режимы, основанные на ИФН, развитие УВО (29,6%) совпало со значительным снижением частоты любых неблагоприятных событий в течение периода наблюдения, который составил 2,1 года. Более того, УВО сочеталось со снижением всех видов смерти в течение 5 лет. Ни у одного пациента с УВО не развилась печеночная недостаточность. В отличие от результатов предыдущего исследования, частота ГЦК оказалась одинаковой в обеих группах. Это, скорее, является результатом методической ошибки, нежели отсутствия влияния УВО на частоту развития ГЦК. К недостаткам рассматриваемого исследования следует отнести небольшой объем выборки, короткий период наблюдения и исключительно долгий период включения больных в исследование (1990-2003), а также значительное отличие в режимах лечения (использовался как линейный, так и пегилированный ИФН), а также объединение в одну группу больных с тяжелым фиброзом и ЦП.

Здесь следует упомянуть, что существует немало клинических и экспериментальных доказательств антипролиферативной активности ИФН. Так, в исследовании Kusano и соавт. было изучено влияние пегилированного ИФН- α 2a (Пег-ИФН- α 2a) на клеточную пролиферацию 13 линий раковых клеток *in vitro* путем их инкубирования в среде с добавлением 0-4,194 нг/мл Пег-ИФН- α 2a в течение 1, 2, 3 или 4 дней. Затем клетки ГЦК были имплантированы

мышам, которым был назначен Пег-ИФН- α 2a на 2 недели подкожно. Было показано, что Пег-ИФН- α 2a ингибирует рост 8 из 11 клеточных линий в зависимости от дозы и продолжительности экспозиции. Развитие апоптоза было подтверждено также в 8 линиях из 11. Подкожное назначение Пег-ИФН- α 2a оказывало ингибирующее влияние на опухоль, снижая ее объем и массу на 30-50% по сравнению с контролем.

Ретроспективное исследование Van der Meer и соавт. подтверждает экспериментальные исследования: ГЦК развивалась в 4 раза реже у пациентов с УВО, нежели без него. Кумулятивная частота летальных исходов также была ниже среди пациентов с УВО: 8,8 против 26,0%. УВО был связан со снижением риска всех видов смертности, в том числе от заболеваний печени.

Выводы Ching-Sheng Hsu и соавт. основаны на выборке большого объема (12 501 человек включены в исследование за 7 лет). Разница в частоте ГЦК среди лечившихся и не лечившихся ИФН (линейным, пегилированным альфа 2a или 2b) в течение хотя бы 3 мес была незначительной – 3,9 и 5,6%. Однако среди пациентов, получивших лечение, была ниже частота цирроза (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,44-0,91; $p = 0,013$) и риск развития его осложнений: кровотечения из ВРВП (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,22-0,91; $p = 0,026$), печеночной энцефалопатии (ОР 0,38; 95% ДИ: 0,21-0,69).

Наконец, недавно были опубликованы два метаанализа. В первом Morgan и соавт., основываясь на 6 исследованиях и двух субанализах (в общей сложности 2649 пациентов

Продолжение на стр. 48.

Пегасис

пегилированный интерферон альфа-2a



- оригинальная молекула^{1,2}
- независимый предиктор достижений УВО^{3,4,6,7}
- даже у трудных пациентов*
- доказанная эффективность в новых рекомендациях по лечению ВГС⁵
- благоприятный профиль переносимости⁷
- разрешен к применению у детей с 5 лет¹

ПЕГАСИС/ ПЕГАСИС (ПЕГ-интерферон альфа-2a) Микроэмульсионная форма пегилированного интерферона альфа-2a. Дозы: 180 мкг/0,5 мл (1 попередньо наповнений шприць або попередньо наповнена ручка (0,5 мл розчину для ін'єкції) містить 135 мкг або 180 мкг пегілірованого інтерферону альфа-2a. Форма випуску. Розчин для ін'єкції. Фармакологія. Пегіліований інтерферон альфа-2a (Пегасис) являє собою коніюгат ПЕГ (біоміметичний поліетиленгліколю) з інтерфероном альфа-2a. In vitro Пегасис має протипроліферативну та антипроліферативну дію, що є характерним для інтерферону альфа-2a. Показання для застосування. Хронічний гепатит С. Дорослі пацієнти. Пегасис у комбінації з нуклеозидними засобами показаний для лікування хронічного гепатиту С в комплексному лікуванні хворих на цирроз. Щодо специфічної активності до генотипу вірусу гепатиту С див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Імунологічні і біологічні властивості», «Діти віком від 5 років». Лікування хронічного гепатиту С у комбінації з рибавирином у ранніх неспівпадаючих дітей і підлітків віком від 5 років і позитивний аналіз сироватки на РНК вірусу гепатиту С (ВГС). При виринні літання про лікування у дитячому віці слід врахувати припущення росту, індивідуальне комбіноване лікування. Невідомо, чи припущення росту є зрозумілими. Лікування про призначення лікування слід приймати на індивідуальній основі. Хронічний гепатит В. Лікування хронічного гепатиту В. НБВГ-асимітомічний і НБВГ-активний у дорослих пацієнтів з комплексним лікуванням печінки і ознаками вірусної реакції, підвищеним рівнем АЛТ і істотною підтвердженою запаленням печінки та/або фібріозом. Прогнозування. Підвищена чутливість до діючої речовини, інтерферону альфа, генотипу вірусу гепатиту С, отриманих за допомогою ЕОД, поліетиленгліколю або до будь-якої з допоміжних речовин. Аутоімунний гепатит. Тяжка печінкова недостатність або декомпенсований цирроз печінки. Наявність в анамнезі тяжкої хвороби серця, у тому числі нестабільної або неконтрольованої хвороби серця протягом попередніх 6 місяців. Діуроз з сумою більше 25 за шкалою Чайлд-Пью у пацієнтів з кофіренцією ВПГ/ВГС, серцею вивади, коли підвищення даного показника пов'язане з нирковою недостатністю. Інфекції, такі як атлазант, і індивідуальні. Комбіноване лікування Пегасис з пегіліруванню. Новонароджені та діти до 3 років, соціальні препарати містять у якості допоміжної речовини спирт бензиловий. Діти з анамнезом або наявними тяжкими психічними розладами, особливо тяжкою депресією, суїцидальними настроями і суїцидальними спробами. Спосіб застосування та дози. Розчин для ін'єкції призначено тільки для розового застосування. Перед застосуванням розчин слід перевірити візуально на наявність часток та зміну кольору. Діти та літальні лікування. Хронічний гепатит В (ХГВ). При НБВГ-асимітомічному хронічному гепатиті В рекомендована доза препарату Пегасис становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, в область передньої черевної стінки чи стегна, протягом 48 тижнів. Хронічний гепатит С (ХГС). Хронічний гепатит С (ХГС) – раніше нелікований пацієнт. При монотерапії або комбінованій терапії з рибавирином рекомендована доза препарату Пегасис становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, в область передньої черевної стінки чи стегна. Застосовувати рибавирин рекомендовано під час їжі. Тривалість лікування – докомпліментарна терапія препаратом Пегасис і рибавирином. Тривалість комбінованої терапії ХГС з рибавирином залежить від генотипу вірусу. Тривалість терапії пацієнта з генотипом 1, у яких на 4 тижні лікування виснажился РНК вірусу гепатиту С (РНК ВГС), має становити 48 тижнів, незалежно від початкового вірусного навантаження. Тривалість терапії протягом 24 тижнів можна розглянути у пацієнтів з генотипом 1 і початковим низьким вірусним навантаженням (5800 000 МОМ/мл); з генотипом 4, у яких на 4 тижні результату виснажені РНК ВГС.

* Цирроз, генотип 1, коінфекція ВІМ1, неответчіткість.

1. Інструкція по використанню медичного імунобіологічного препарату Пегасис. Утверждено приказом МЗ України от 15.11.2013 №976 (изменения: приказ МЗ Украины от 18.02.2015 №76).
 2. Инструкция для медицинского использования ликарского засобу ПЕГАСИС. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України від 03.03.2015 № 105. РП № UA/14223/01/01.
 3. Patent for invention № 56989.
 4. Antonio Craxi, et al. Real-world outcomes in patients with chronic hepatitis C: primary results of the PROBE study. // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014. 26: 388-395.
 5. Aas L, Thorlund K, Hauser G, Mabrouk M, Stimac D, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials. // Hepatology 2010; 51: 1176-1184.
 6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 60 | 392-420.
 7. Hauser G, Aas L, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C (Review). The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2014.
 7. Zongguo Yang et al. Gastroenterology Research and Practice Volume 2013, Article ID 739029, 11 pages.
 Информация приведена в сокращенном виде. Более детальную информацию касательно препарата Пегасис приведена в инструкции по применению медицинского иммунобиологического препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 976 от 15.11.2013 (изменения: приказ МЗ Украины от 18.02.2015 №76). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины №3323/2-30000000 от 15.11.2013. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «РОС УКРАИНА» г. Киев, ул. П.Саварданова, 33
 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41
 www.roch.ua

Лечение гепатита С: антифибротическая и антипролиферативная активность интерферона

Продолжение. Начало на стр. 46.

с тяжелым фиброзом), показали, что УВО уменьшает риск ГЦК: из 756 пациентов с Metavir F3/F4 достигли УВО 28,5% пациентов, среди них только у 4,2% развилась ГЦК, в сравнении с 337 из 1893 (17,8%) без УВО.

В другом метаанализе, основанном на 31 исследовании (всего 33360 пациентов), риск смерти в течение 5 лет у пациентов с ЦП, у которых развился УВО, был 0,26 по сравнению с теми, у кого УВО не развился, что лишней раз иллюстрирует суррогатную значимость этого показателя как прогностического критерия, влияющего на выживаемость пациентов с УВО.

Наивысшей доказательностью в медицине обладают плацебо-контролируемые исследования. К сожалению, мы не можем привести работы, где этот метод был бы использован для обоснования антифибротического эффекта ИФН. Поэтому стоит упомянуть исследования, в которых части пациентов с характеристиками, идентичными основной группе, ИФН не назначался. Так, в исследовании Grupo и соавт. за 14 лет было включено 352 пациента с компенсированным ЦП (стадии 1 и 2). Исходы были подсчитаны для всех пациентов – как получавших, так и не получавших лечение, а не только для первых, как это обычно бывает в обсервационных исследованиях. Среди 194 (55%) больных, получавших лечение ИФН, частота УВО составила 8% (28/352) (среди пациентов с 1-й стадией ЦП – 15%, со 2-й – 11%). Частота декомпенсации, ГЦК и смертности, связанной с заболеванием печени, была похожей среди пациентов без УВО и у тех, которые не получали лечения, и достоверно выше, чем у тех, у кого развился УВО (p=0,0005).

Наконец, на большой когорте пациентов со 2-й стадией ЦП Salvaruso и соавт. показали, что осложнения, связанные с портальной гипертензией, персистируют несмотря на то, что их частота у пациентов с УВО ниже, чем без УВО. Мультивариантный анализ продемонстрировал, что ВРВП, тромбоцитопения, низкий уровень альбумина и отсутствие УВО

были независимыми факторами, связанными с развитием декомпенсации. Более того, отсутствие УВО было единственным фактором, влияющим на прогрессию ВРВП.

Van der Meer и соавт. на основании проведенного исследования сделал довольно смелое заключение о том, что у больных с ЦП и УВО, развившимся после лечения ИФН, показатели выживаемости и различных видов смертности, в том числе связанных с заболеванием печени, оказываются похожими с контрольной группой, если она идентична основной по полу и возрасту. Проблема заключается в том, что упомянутое исследование было ретроспективным и данные о доле пациентов с ЦП не были приведены. Кроме того, основная и контрольная группы были составлены из жителей разных стран с похожей ожидаемой продолжительностью жизни.

Поскольку УВО является суррогатным маркером, влияющим на выживаемость больных ЦП и возможность обратного развития ЦП, неудивительно, что препараты, обладающие большей эффективностью, оказывают большее влияние на изучаемые показатели. Самта и соавт. показали, что Пег-ИФН- α 2a, по сравнению с линейным ИФН, вызывает более значительную редукцию фиброза среди пациентов с УВО (SMD -0,59; 95% ДИ: -0,89, -0,30; p<0,0001) или рецидивом заболевания (SMD -0,34; 95% ДИ: -0,54, -0,14; p=0,0007), а также по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию (SMD -0,13; 95% ДИ: -0,32, 0,05; p=0,15). На основании проведенного исследования авторы делают вывод о большей способности Пег-ИФН- α 2a, по сравнению с линейным ИФН, уменьшать выраженность фиброза у пациентов, больных гепатитом С, как имеющих, так и не имеющих ЦП.

В исследовании Everson и соавт. ставилась цель определить влияние лечения Пег-ИФН- α 2a (90 или 180 мг/нед) или ИФН- α 2a (3 млн ед.3 раза в неделю) в течение 48 недель на гистологические изменения в печени. Биопсия печени выполнялась до лечения и через 6 мес после прекращения терапии. Сравнивали вирусологический

и гистологический ответ на лечение. Установлено, что у пациентов с УВО (n=40) наблюдалось более значительное снижение выраженности фиброза (1,0; p<0,0001) и воспаления (0,65; p<0,0001). У пациентов с рецидивом заболевания (n=59) достоверной была только динамика фиброза (0,04; p<0,0001), а не воспаления (0,14; p=0,0768). У пациентов, не ответивших на лечение (n=85), статистически значимого улучшения ни по одному из изучаемых показателей выявлено не было. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым фактором, влияющим на обратную динамику фиброза, был только УВО (p=0,0005 – по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и p=0,7525 – по сравнению с больными с рецидивом), который развивался значимо чаще при лечении Пег-ИФН- α 2a, нежели линейным ИФН- α 2a.

Таким образом, приведенные данные позволяют констатировать, что в процессе лечения интерфероном реализуется антифибротический и антипролиферативный эффект препарата, позволяющий ожидать: а) обратного развития фиброза и даже цирроза печени не менее чем у 50% больных с ответом на лечение; б) снижения риска развития осложненной цирроза, таких как формирование *de novo* ВРВП, развитие асцита и печеночной энцефалопатии; в) снижения частоты развития ГЦК (не менее чем в 4 раза, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение); г) снижения смертности, связанной с заболеванием печени. Суррогатным маркером, указывающим на вероятность развития упомянутых событий, является УВО, поэтому лечение Пег-ИФН, будучи более эффективным, дает пациенту максимальные шансы по сравнению с линейным ИФН. Следует ожидать, что использование ППД в комбинации Пег-ИФН и рибавирином будет способствовать максимальному раскрытию антифибротического и антипролиферативного потенциала пегилированного интерферона.

Список литературы находится в редакции.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2016 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:	
Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Платник:		Платник:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:	
Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Платник:		Платник:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:	
Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Платник:		Платник:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:	
Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Платник:		Платник:		ТОВ «Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	