

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ною дією хіміопрепаратів, так і репаративними та метатуберкульозними змінами в легенях.

2. У віддалений період після успішно завершеної хіміотерапії в 1/3 пацієнтів дещо знизились показники функції зовнішнього дихання, гемодинаміки й ЕКГ, що зумовлено передусім вираженими залишковими змінами в легенях після вилікування від туберкульозу і є наслідком тривалої хіміотерапії.

3. З метою запобігання погіршенню функції легенево-серцевого апарату і можливого розвитку хронічного легеневого серця потрібно з перших днів хіміотерапії проводити комплекс адекватних заходів, спрямованих на ліквідацію туберкульозної інтоксикації, гіпоксії, на покращання бронхіальної прохідності й серцево-судинної системи, на максимальне розсмоктування легеневого процесу з мінімальними залишковими змінами.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.

2. Корнага С.І. Функція зовнішнього дихання при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 22 с.

PULMONARY-CARDIAC SYSTEM AFTER SUCCESSFUL COMPLETED CHEMOTHERAPY OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

S.I. Kornaha

SUMMARY. Research of function of external breathing and cardio-vascular system is conducted in 105 first diagnosed infiltrative lung tuberculosis patients before, in a process and in 2 years after the successfully completed chemotherapy. The positive and negative sides of chemotherapy were shown, in particular in remote terms. In communication with that, already on the early stages of medical treatment it is expediently to apply the adequate additional methods of correction with the purpose of liquidation of intoxication-inflammatory process and negative influencing of tuberculostatics on pulmonary-cardiac apparatus and prophylaxis of development of chronic lung heart.

Key words: lung tuberculosis, function of external breathing, cardio-vascular system.

© Губерґріц Н.Б., 2007
УДК 616.36-006.6-085.273.52

Н.Б. Губерґріц

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ АНТИФІБРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Донецький державний медичний університет

Проаналізовані клінічні дані про ефективність протифібротичних препаратів при хронічному гепатиті С та цирозі печінки (ЦП), що розвинувся внаслідок цього гепатиту. Представлено результати антифібротичної дії інтерферону-альфа, дані літератури щодо перспектив подальшого вивчення можливостей препаратів, які гальмують прогресування фіброзу печінки. Особлива увага відведена можливостям профілактики гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) при HCV-інфекції.

Ключові слова: HCV-інфекція, фіброз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, антифібротичні препарати, протівірусна терапія.

Однією з основних проблем у патології печінки залишається цироз і весь комплекс його розвитку: гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз і рак печінки.

Є.М. Тареев

В умовах неухильного зростання частоти хронічних вірусних захворювань печінки особливо важливою стає проблема підвищення ефективності лікування не тільки гострих і хронічних гепатитів, але й ЦП. Так, за період з 1997 до 2005 р. включно поширеність ЦП в Україні зросла на 35,3 %, а захворюваність – на 93,3 %, склавши в 2005 р. відповідно 128,3 і 31,5 на 100 тис. дорослого населення. Причому, в період з 2003 до 2005 р. темп приросту вперше встановлених діагнозів ЦП в Україні випереджав темп приросту поширеності, що свідчить про високу частоту вислїду в ЦП у хворих переважно з хронічними вірусними гепатитами [1]. Ймовірно, в подальші роки слід чекати продовження негативної тенденції відносно зростання частоти ЦП. Це захворювання після хронічного гепатиту С формується у 12,5 % хворих за 20 років і у 20-30 % хворих за 30 років перебігу недуги [2]. Частота декомпенсації складає 3,6-6,0 % в рік, розвитку ГЦК на фоні ЦП – 1,4-3,3 % в рік, «печінкової» смерті хворих з ЦП – 2,6-4,0 % в рік [2]. ЦП є основною причиною інвалідизації і смерті гастроентерологічних хворих. У 2005 р. серед інвалідів у працездатному віці переважала саме ця недуга (71,2 % від усіх випадків) [3].

Терапія ЦП складна, перш за все, через зміну метаболізму медикаментів при зменшенні об'єму функціонально повноцінної паренхіми печінки. У той же час, у хворих на ЦП різною мірою порушуються багато видів обміну, розвивається цілий ряд симптомів, синдромів. Це зрозуміло, адже здавна відомо, що від печінки «всіх органів залежить буття» (Абу Алі Ібн Сіна). Лікарю дуже важко захистити хворого від поліпрагмазії, оскільки показані засоби для лікування портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, гіперспленізму, для корекції холестази, геморагічного синдрому, гіпопротеїнемії, електролітних порушень, гепатопротектори, дезінтоксикаційна (інфузійна) терапія і т.д. Такого лікарського навантаження не витримає і здорова печінка. Насправді завжди потрібно керуватися відомим принципом Б.Е. Вотчала: «Менше ліків – тільки вкрай необхідні», а не «Що б ще дати хворому?».

Основні принципи лікування хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, безумовно, стосуються і лікування пацієнтів з ЦП [4]:

- дієта з розумними обмеженнями (при асциті – обмеження солі й рідини, при вираженій печінковій енцефалопатії – обмеження білка й ін.), тобто дієта «за переносністю»;

- повне виключення алкоголю і наркотиків;
- виключення чинників, що провокують погіршення перебігу захворювання (інсоляція, фізіопроцедури, введення вакцин і сироваток, крім вакцинації проти HBV-інфекції);
- обмеження фізичного навантаження, щадний режим, достатній час для сну і відпочинку;
- етіотропна терапія, передусім противірусна;
- патогенетичне лікування (глюкокортикостероїди та імунодепресанти при аутоімунних захворюваннях печінки, урсодезоксихолева кислота при холестазі, D-пеніциламін при хворобі Вільсона і т.ін);
- своєчасні діагностика і лікування ускладнень ЦП з метою запобігання їх прогресування (портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, ГЦК);
- своєчасне включення хворого на ЦП в лист очікування трансплантації печінки при безперспективності консервативної терапії.

Ефективність ряду препаратів, що належать до групи гепатопротекторів, у даний час ставиться під сумнів у зв'язку з відсутністю доказової бази. З цієї ж причини призначення гепатопротекторів не є обов'язковим, а у ряді випадків навіть є небезпечним [4].

Разом з перерахованими вище напрямками лікування ЦП практичного значення набуває антифібротична терапія, яка входить у клініку завдяки успіхам багаторічних теоретичних досліджень.

Клінічне і функціональне значення фіброзу печінки полягає в наступному [5, 6]:

- порушення архітекtonіки печінки, прогресування хронічного захворювання печінки у бік цирозу;
- наростання тиску в синусоїдах сприяє прогресуванню портальної гіпертензії, шунтуванню крові (скиданню крові з приносних судин у печінкові вени);
- порушення процесів обміну між гепатоцитами і кров'ю в синусоїдах (капіляризація синусоїдів);
- звуження спектру і зниження ефективності лікувальних заходів (противірусної терапії);
- підвищення ризику розвитку ГЦК.

Якщо перші три положення підтверджено морфологічними і патофізіологічними дослідженнями [5, 6], то останні два – клінічними даними. Так, обстежено 134 хворих з HCV-інфекцією і різним ступенем фіброзу печінки (з різними стадіями хронічного гепатиту, у т.ч. з 4-ю стадією, тобто з ЦП) [7]. Всі хворі були інфіковані HCV генотипу не 2/3, їм призначали комбіновану терапію пегільованим

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інтерфероном α -2b (пегінтроном) і рибавірином. Проводили контроль ранньої вірусологічної відповіді (тобто контроль РНК HCV у крові через 12 тиж. від початку протівірусної терапії). Виявилося, що лікування було ефективним, тобто рання вірусологічна відповідь була досягнута в 86,2 % випадків при F0. Чим значнішим був фіброз у решти хворих, тим нижчою була частота досягнення ранньої вірусологічної відповіді. Все ж таки різниця в цій частоті між пацієнтами з F0 і F1, F0 і F2, F0 і F3 не була статистично достовірною. А ось відмінності в ефективності терапії між хворими з F0 і F4 (ЦП) були достовірними. Автори зробили висновок про високу ефективність комбінованої терапії пегінтроном і рибавірином, але підкреслили необхідність якомога раннього початку такого лікування.

Показано підвищення ризику розвитку ГЦК у бік наростання фіброзу печінки [8]. Так, у хворих з HCV-інфекцією (генотип 1b) ризик ГЦК при F2 вищий, ніж при F0-F1 в 4,42 разу, а при F3 – в 11,87 разу.

Таким чином, завданням-максимумом антифібротичної терапії є відновлення порушеної архітектоники печінки і повний регрес ЦП. На жаль, сьогодні про це залишається тільки мріяти. А ось досягнення завдання-мінімум більш реально (зменшення ступеня і темпів прогресування фіброзу печінки, портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, зниження ризику розвитку ГЦК), що буде показано нижче.

На жаль, нині гепатологи ще не мають у своєму арсеналі ідеального антифібротичного засобу, який одночасно володів би протівірусними, протизапальними, імуностимулювальними, антиоксидантними властивостями, індукував би апоптоз зірчастих клітин, регулював їх активацію та продукування позаклітинного матриксу. Всі антифібротичні засоби ділять на 2 групи: засоби першої з них переважно впливають на конкретні етапи фіброгенезу, препарати другої мають широкий і неспецифічний вплив. До першої групи належать інтерферон- α , кортикостероїди, колхіцин, урсодезоксихолева кислота (УДХК), есенціальні фосфоліпіди. До препаратів другої групи відносять антиоксиданти, флавоноїди і препарати рослинного походження, які використовують із давніх-давен, вітамін Е.

До препаратів з доведеною антифібротичною дією належить інтерферон- α , який зменшує прогресування і навіть сприяє регресу фіброзу печінки двома шляхами. По-перше, інтерферон- α , во-

лодіючи протівірусною дією, знижує запально-некротичну активність, по-друге, володіє прямим протифібротичним впливом (гальмує активацію зірчастих клітин печінки) [6]. Вираженою антифібротичною дією володіє інтерферон- γ , проте його тривале вживання обмежене можливістю збільшення активності хронічного гепатиту і розвитку імунних порушень. Крім того, інтерферон- γ не володіє протівірусною активністю.

Прогресування фіброзу печінки при HCV-інфекції у хворих, які отримували інтерферонотерапію, спостерігається значно рідше, ніж у нелікованих пацієнтів [9]. У свою чергу, серед тих, хто одержав протівірусну терапію, зменшення ступеня фіброзу печінки істотно частіше виявляється за наявності вірусологічної відповіді (мал. 1).

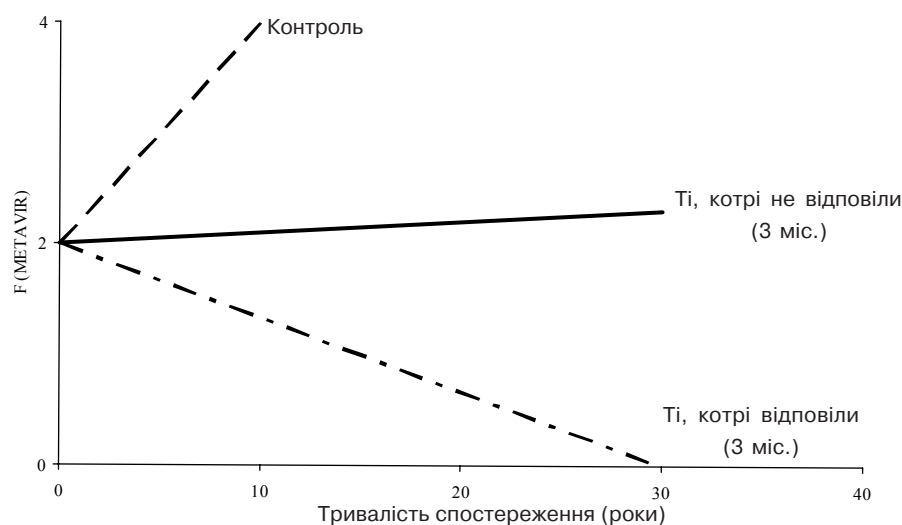
Пізніше ці ж автори ще раз довели можливість зворотності фіброзу при ЦП, зумовленому хронічним гепатитом С [10]. Було проведено 3 010 парних біопсій печінки хворим, які отримували монотерапію інтерфероном- α або комбінацію інтерферону- α з рибавірином, або комбінацію ПЕГ-інтерферону- α з рибавірином. Зменшення ступеня фіброзу печінки виявлено в 49 % випадків серед 153 хворих з ЦП, що увійшли до дослідження. Причому, у 23 хворих ступінь фіброзу зменшився до F3, у 26 хворих – до F2, у 23 хворих – до F1, у 3 хворих – до F0. У тій же роботі показано, що найкращі результати відносно регресу фіброзу печінки досягаються при комбінації пегінтрому і рибавірину з призначенням оптимальних доз препаратів з розрахунком їх за масою тіла. Результати були кращими при досягненні стійкої вірусологічної відповіді, проте і за відсутності відповіді на протівірусну терапію та при розвитку рецидиву у ряді випадків спостерігалися стабілізація і зменшення ступеня фіброзу печінки.

Доведено, що чинниками, які визначають регресію фіброзу, є молодий вік хворого, терапія комбінацією інтерферону- α і рибавірину, зниження індексу гістологічної активності під впливом протівірусного лікування до A0-A1 (за шкалою METAVIR), досягнення стійкої вірусологічної відповіді [2, 10]. Отже, ефективнішої антифібротичної дії слід чекати від комбінації таких протівірусних препаратів, яка частіше приводить до стійкої вірусологічної відповіді.

Пегільовані інтерферони α -2a і α -2b, які використовуються в даний час, мають відмінності за хімічною і молекулярною будовою, фармакокінетикою і фармакодинамікою [11, 12]. Для порівнян-

Ті, котрі не відповіли
(3 міс.)

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 1. Динаміка фіброзу печінки залежно від ефективності противірусної терапії (за Т. Ронпард, 1999 [9]).

ня ефективності двох пегільованих інтерферонів проводяться клінічні дослідження, що відповідають вимогам рівня А доказової медицини. Так, в дослідженні *COMPARE (A randomised trial to COMPARE pharmacokinetic, and antiviral effects peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C)* доведено, що пегінтрон демонструє значнішу активацію інтерферончутливого гену, противірусну активність (зниження вірусного навантаження в процесі лікування), а також меншу частоту лейкопенії і нейтропенії порівняно з ПЕГ-інтерфероном α -2а [13, 14]. У дослідженні *IDEAL (Individualise Dosing Efficacy versus flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy)* проводиться порівняння ефективності ПЕГ-інтерферону α -2b у комбінації з рибавірином з індивідуальним дозуванням обох препаратів з урахуванням маси тіла пацієнта з постійною дозою ПЕГ-інтерферону α -2а при незначній відмінності в дозуванні рибавірину залежно від маси тіла. Це дослідження ще не завершено, результати можна чекати на початку 2008 р. Переконливі дані отримані при обстеженні 222 пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С, які одержували ПЕГ-інтерферон α -2а або α -2b в комбінації з рибавірином [15]. Показано, що стійка вірусологічна відповідь досягалася значно частіше при лікуванні пегінтроном. Так, у хворих, інфікованих HCV генотипом 1/4, стійкої вірусологічної відповіді досягнуто в 43,1 % випадків при лікуванні пегінтроном і лише в 16,7 % випадків при лікуванні пегасисом. У хворих, інфікованих HCV генотипом 2/3, стійка вірусологічна відповідь була досягну-

та відповідно в 73,0 і 55,5 % випадків. Виявлено [16], що при лікуванні пегільованим інтерфероном α -2а у комбінації з рибавірином, незважаючи на досягнення стійкої вірусологічної відповіді у 40,6 % хворих з рецидивом HCV-інфекції після трансплантації печінки продовжує прогресувати її фіброз в 75,0 % випадків.

У зв'язку з регресією фіброзу печінки під впливом комбінованої противірусної терапії знижується частота декомпенсації і ускладнень ЦП в результаті хронічного гепатиту С [17, 18]. Це стосується, перш за все, зменшення портальної гіпертензії і ризику кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Доведено, що при лікуванні ПЕГ-інтерфероном α -2b і рибавірином хворих на ЦП внаслідок хронічного гепатиту С протягом 24-48 тиж. знижується печінковий венозний градієнт тиску з 14,9 до 10,8 мм рт. ст., тобто на 27 % ($P < 0,0001$). У хворих, які не одержували комбіновану противірусну терапію, за той же період градієнт збільшився з 14,2 до 17,3 мм рт. ст. ($P < 0,0001$). У пацієнтів, які одержували комбіновану противірусну терапію, мала місце також достовірна позитивна динаміка індексу гістологічної активності та індексу фіброзу [2, 19]. У дослідженні *COPILLOT (Colchicine versus PegIntron Long-term Trial)* брали участь хворі з хронічним гепатитом С із стадією F3 і F4, тобто з ЦП. 267 пацієнтів одержували колхіцин по 0,6 мг 2 рази на день, а 270 хворих одержували пегінтрон у дозі 0,5 мкг/кг 1 раз на тиждень протягом 4 років. Усі хворі не відповіли раніше на комбіновану противірусну терапію. У 40 % пацієнтів ендоскопічно виявлені варикозно розширені вени

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

стравоходу або портальна гастропатія (ендоскопія проводилася 1 раз на 2 роки). Через 2 роки від початку дослідження кровотеча з вен стравоходу розвинулася в 9 % випадків при лікуванні колхіцином і лише в 1 % випадків при лікуванні пегінтроном. Асцит і гепатоцелюлярна недостатність при лікуванні колхіцином виявлялися в 7,5 % випадків, а при лікуванні пегінтроном – в 4,8 %. Отже, лікування малими дозами ПЕГ-інтерферону α -2b при ЦП знижує ризик ускладнень ЦП, у тому числі ускладнень портальної гіпертензії [20, 21].

Проводяться й інші дослідження з обґрунтування доцільності низькодозової противірусної терапії при ЦП внаслідок хронічного гепатиту С для гальмування прогресування фіброзу печінки, частоти декомпенсації ЦП і для зниження ризику розвитку ГЦК: *EPIC-3 (Efficacy PegInterferon in hepatitis C)*, *HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis)*, *LADR (Low-Accelerating-Dose Regimen)*. Результати цих досліджень обнадійливі. Так, в дослідженні *LADR*, в якому пацієнти одержували рекомбінантний інтерферон α -2b у комбінації з рибавірином у низькій, але потім в наростаючій дозі (за переносністю), показано можливість зниження частоти декомпенсації ЦП, «печінкової» смерті при ЦП, ризику розвитку ГЦК і рецидиву гепатиту С в трансплантанті печінки [2, 22, 23].

Частота ГЦК при інфікуванні HCV в 25 разів вища, ніж у популяції. При цьому HCV, на відміну від HBV, який є «ініціюючим» чинником ГЦК, вважають «просуваючим» фактором пухлини. HCV підтримує запально-регенераторні процеси на фоні циротичної трансформації печінки, тому ГЦК при HCV-інфекції в 97,0 % випадків розвивається саме на фоні ЦП. Відтак наявність у хворого з HCV-інфекцією ЦП є чинником ризику розвитку ГЦК [24, 25].

Профілактика розвитку ГЦК при ЦП внаслідок хронічного гепатиту С передбачає регулярний контроль рівня α -фетопротеїну крові і сонографію печінки кожні 3-6 міс. Основний шлях профілактики ГЦК при HCV-інфекції – максимально рання противірусна терапія [25]. Обстежено хворих, які одержували і не одержували лімфобластодний інтерферон 3-6 міс., нагляд продовжувався 8,2 року [26, 27]; зі всіх випадків ГЦК, що розвинулася, 27 % припадало на хворих, які отримували інтерферон, 73 % – на хворих, які його не одержували.

Антиканкрозна дія противірусної терапії підтверджується й останніми дослідженнями [28].

Автори обстежували 365 хворих з хронічним гепатитом С, з яких 87 пацієнтів мали компенсований ЦП. Всі хворі отримували комбінацію пегінтрону і рибавірину. Частота стійкої вірусологічної відповіді при хронічному гепатиті склала 65,8 %, а при ЦП – 45,9 %. При подальшому спостереженні ГЦК розвинулася в 19,2 % випадків серед пацієнтів, які не відповіли, і тих, у кого мав місце рецидив HCV-інфекції. Серед хворих на ЦП, у яких вдалося добитися стійкої вірусологічної відповіді, не виявлено жодного випадку ГЦК.

Механізм антиканкрозного ефекту інтерферону- α пояснюють запобіганням прогресуванню ураження печінки шляхом зменшення ступеня мікрозапальних змін, прямою антипроліферативною дією інтерферону- α , пригніченням вірусної реплікації і зменшенням внутрішньоклітинної концентрації вірусних білків, які є промоторами росту клітин, їх проліферації і злочасної трансформації [2].

Кумулятивна вірогідність розвитку ГЦК залежить не тільки від факту проведення комбінованої противірусної терапії, але й від її ефективності. При досягненні стійкої вірусологічної відповіді ризик розвитку ГЦК дуже низький, а у тих, хто не відповів, – практично такий же, як у хворих, які не отримували противірусного лікування [29, 30].

Безумовно, антифібротичний ефект характерний не тільки для інтерферонів (табл. 1). Ще у 1994 р. роботами С.С. Lieber et al. була доведена антифібротична дія есенціальних фосфоліпідів. У відомих дослідах цих авторів продемонстрована прогресія фіброзу печінки у бабуїнів, що перебували на звичайній дієті з додаванням етанолу протягом 7 років. Було встановлено, що у бабуїнів, які приймали етанол і дієту, збагачену есенціальними фосфоліпідами, не розвивався септальний фіброз або ЦП [31]. У 2005 р. ті ж автори представили результати подальших досліджень, де вивчалася можливість використання есенціальних фосфоліпідів (поліенілфосфатидилхоліну – ПЕФХ) як доповнення комбінованої противірусної терапії хворих з хронічним гепатитом С, які систематично вживали алкоголь. 207 хворих з вираженим фіброзом печінки, але не ЦП, були розділені на тих, хто приймав додатково до противірусної терапії ПЕФХ у дозі 4,5 г/добу, або плацебо протягом 3 років. Крім того, всі хворі одержували комбіновану противірусну терапію. У пацієнтів, які отримували ПЕФХ, через рік показники АлАТ і АсАТ були достовірно нижчі, ніж у пацієнтів, які не отримували ПЕФХ. Цей ефект зберігався протягом 18 міс. у хворих, інфікованих генотипом 1 HCV. При інфіку-

Перелік протифіброзних ліків, апробованих у клінічній практиці [6]

Препарат	Ефективність	Нозологічні форми ураження печінки	Механізм дії
Кортикостероїди	+	Автоімунний гепатит, значні системні прояви при інших хронічних гепатитах	Протизапальний, цитопротекторний (можливий вплив на синтез колагену)
Колхіцин	±	Алкогольний гепатит	Перешкоджає відкладенню колагену
Урсодезоксихолева кислота	±	Первинний біліарний ЦП, первинний склерозуючий холангіт, стеатогепатит	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів
Інтерферон-α	+	Гострий гепатит, хронічні гепатити В, С, D	Знижує вірусозумовлене запалення, гальмує активацію печінкових зірчастих клітин
Ламівудин	+	Хронічний гепатит В	Знижує вірусозумовлене запалення
Силімарин	±	Стеатогепатит й інші хронічні гепатити	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний
Вітамін Е	±	Стеатогепатит й інші хронічні гепатити	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний

ванні генотипом 2 HCV доповнення протівірусної терапії ПЕФХ істотних змін результатів, порівняно з однією тільки протівірусною терапією, не дало. Терапія ПЕФХ достовірно покращувала індекс фіброзу [32, 33].

Дію есенціальних фосфоліпідів на фіброгенез (переважно алкогольний) пояснюють наступними механізмами [34]:

- здатністю молекули дилінолеоїлфосфатидилхоліну (основного компоненту поліненасичених фосфатидилхолінів) стимулювати активність колагеназ;
- пригніченням продукції колагену активованими зірчастими клітинами печінки і синтезу тканинного інгібітора металопротеїназ 1 типу, індукованих чинником росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$);
- пригніченням активації і проліферації зірчастих клітин печінки, опосередкованої тромбоцит-активуєчим чинником;
- зменшенням окислювального стресу.

Антифібротичний ефект має також УДХК. Проте ця дія є опосередкованою, оскільки препарати УДХК (наприклад, урсофальк) мають цитопротективну і протизапальну дію, знижують інтенсивність перекисного окислення ліпідів [6]. Зокрема, при первинному біліарному ЦП показано зниження ступеня фіброзу у разі призначення препарату в ранніх стадіях захворювання. Урсофальк гальмує прогресування гістологічних змін і ЦП [35-38].

Кортикостероїди мають антифібротичну дію, проте вона, найбільш вірогідно, також як і УДХК, є

непрямою, а зумовлена протизапальною дією препаратів. Припускають також, що для зменшення ступеня фіброзу при лікуванні кортикостероїдами можуть мати значення їх цитопротективний вплив і гальмування синтезу колагену [6]. При хронічному автоімунному гепатиті доведено достовірно зменшення фіброзу печінки при лікуванні кортикостероїдами у 53,0 % пацієнтів, ще у 26,0 % хворих фіброз печінки не прогресував, зменшувалася частка пацієнтів з гістологічною картиною ЦП (з 16 до 11 %) [34].

Колхіцин гальмує секрецію колагену і підвищує металопротеїназну активність в експерименті на культурах гепатоцитів і фібробластів. Проте, в клінічних дослідженнях антифібротичний ефект колхіцину виявився вельми непереконливим (дослідження COPILLOT – див. вище).

Ламівудин зменшує ступінь фіброзу, знижуючи інтенсивність запалення. Проте, цей препарат показаний при хронічному гепатиті В, тобто докладний опис механізму дії в даному випадку перебуває за рамками цієї статті.

В експериментах показано, що здатністю пригнічувати активацію зірчастих клітин печінки володіє пентоксифілін. Він гальмує активацію зірчастих клітин, опосередковану тромбоцитактивуєчим чинником, синтез колагену, зменшує експресію мРНК, тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 [34].

Зменшення фіброзу печінки під впливом простагландину Е вивчено в експерименті. Припус-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кають, що простагландин Е пригнічує експресію проколагену і проліферацію активованих зірчастих клітин, опосередковану тромбоцитаактивуючим чинником [34].

Друга група антифібротичних препаратів представлена силібініном, вітаміном Е.

Антифібротичну дію силібініну пояснюють його цитопротективними і антиоксидантними властивостями. Відомі й інші флавоноїди з антифібротичною активністю: керсетин, байкалін, байкалеїн. Проте, найбільш переконливо доведена антифібротична дія силібініну, який є основним компонентом силімарину (одержують з молочного соку *Silybum marianum*). Здатність силібініну знижувати перекисне окислення ліпідів, гальмувати активацію зірчастих клітин печінки і уповільнювати фіброгенез в ній доведено експериментально і клінічно [39-42]. Доведено також зниження частоти кровотеч з вен стравоходу при лікуванні силімарином, а також зменшення ризику розвитку ГЦК [43]. Силімарин пригнічує експресію проколагену- α -1 першого типу і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1, опосередковану TGF- β 1, гальмує активацію клітин Купфера, збільшує виживання хворих з ЦП класу А за Чайльд-Пью [34, 42]. Здавна відомі й інші препарати рослинного походження, що мають антиоксидантну активність (*Sho-saiko-to*, *Salvia miltiorizha*). Активні компоненти цих рослин гальмують активацію зірчастих клітин печінки і впливають на експресію рецепторів TGF- β 1 [44, 45].

Вітамін Е також має антиоксидантну й цитопротективну дію, чим і пояснюють зменшення фіброгенезу в печінці під його впливом. Опубліковані результати одиничних досліджень про зменшення активації зірчастих клітин печінки людини під впливом α -токоферолу, тому використання вітаміну Е як самостійне, так і у складі комплексних препаратів вважають перспективним [6, 34].

В експериментальних дослідженнях нині вивчається можливість вживання як антифібротичних засобів при HCV-інфекції та інших варіантах ураження печінки цілого ряду препаратів [6, 18, 34, 46]:

- інгібітори пропілгідролази – ферменту, який бере участь у включенні колагену в позаклітинний матрикс печінки (НОЕ 77, сафіроніл); в експерименті показано також, що ці засоби гальмують активацію зірчастих клітин печінки [47];
- препарати-інгібітори TGF- β ;
- декорин – ядерний білковий компонент протеоглікану, який зв'язує та інактивує TGF- β ;

- антитіл α до рецепторів TGF- β 1;
- розчинні рецептори – рекомбінантні структури, зв'язуючі TGF- β і перешкоджаючи фіброгенезу;
- антагоністи цитокінів і їх рецепторів – інгібітори тирозинкінази, яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі тромбоцитаактивуючого чинника, фактору росту фібробластів (FGF), TGF;
- антитіла до TNF- α – інфліксимаб й ін. (одержані попередні дані про запобігання і зменшення активації цими препаратами зірчастих клітин печінки);
- інтерферон- γ і чинник росту гепатоцитів (HGF) пригнічують активацію зірчастих клітин печінки в експерименті;
- препарати, стимулюючи апоптоз зірчастих клітин печінки (глїотоксин);
- генна терапія – пригнічення активації зірчастих клітин печінки і вироблення ними білків позаклітинного матриксу (в даний час проводяться експериментальні дослідження із застосуванням мРНК металопротеїназ).

Таким чином, зворотний розвиток фіброзу печінки, ЦП, що ще недавно здавалося нереальним, стає реальним і наближається до практики. Лікування «тяжких» хворих у гепатологічній клініці тепер уже не викликає такого песимізму, як ще декілька років тому, а, навпаки, у нас є реальні перспективи продовження життя і поліпшення його якості у цих пацієнтів. Ми маємо нагоду реально переривати патологічний «ланцюжок» – гострий гепатит – хронічний гепатит – ЦП – ГЦК, позначений Е.М. Тареевим (див. епіграф).

Література

1. Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 38. – С. 3-15.
2. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Николкина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2005. – №2 (21). – С. 3-10.
3. Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчак Т.Г. та ін. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 39. – С. 10-15.
4. Крель П.Е. Общие принципы лечения больных хроническими заболеваниями печени // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Б. и., 2004. – С. 208.
5. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. Диагностика фиброза печени: Современное состояние проблемы // Фиброз печени: Симпозиум. – М.: Б. и., 2004. – С. 11-16.
6. Северов М.В. Фиброз печени // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Б. и., 2004. – С. 150-155.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

7. Berak H., Kolakowska-Rzadzka A., Wasilewski M. et al. Comparison of early virologic response among patients with chronic hepatitis C infected with genotype non 2/3 treated with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in dependence with hepatic fibrosis stages // *J. Hepatol.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S218.
8. Moriguchi H., Uemura T., Kobayashi M. et al. Management strategic using pharmacogenomics in patients with severe HCV-1b infection: a decision analysis // *Hepatology.* – 2002. – V. 36, N 1. – P. 177-185.
9. Poynard T., Moussalli J., Ratzu V. et al. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Clin. Liver Dis.* – 1999. – N 3. – P. 869-881.
10. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2002. – N 122. – P. 1303-1313.
11. Foster G.R. Пегилированные интерфероны: Химические и клинические различия // *Клин. гепатол.* – 2005. – № 1. – С. 36-40.
12. Silva M.O., Frontera M.J., Fernandez J.L. Peginterferons: Are they equal or different? // *Hepatology.* – 2005. – N 2. – P. 59-67.
13. Silva M., Poo J., Wagner F. et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2006. – V. 45, N 2. – P. 172-173.
14. Silva M., Poo J., Wagner F. et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *Ibid.* – 2007. – V. 46, N 2. – P. 349-350.
15. Rehman J., Davies M.H., Sheridan S. et al. A 7 year retrospective audit of treatment outcomes for the treatment of hepatitis C // *Ibid.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S239.
16. Mukherjee S., Lyden E. Impact of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin on hepatic fibrosis in liver transplant patients with recurrent hepatitis C: an open-label series // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – V. 53, N 70. – P. 561-565.
17. Gramenzi A., Andreone P., Fiorino S. et al. Impact of interferonotherapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis // *Gut.* – 2001. – V. 48. – P. 843-848.
18. Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects // *J. Infect. Chemother.* – 2006. – V. 12, N 5. – P. 227-232.
19. Rincon D. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and fibrosis stage 3 or 4 // 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 29 – November 2, 2004. – Boston, Massachusetts. – Poster N 189.
20. Curry M., Cardenas A., Afdhal N.H. Effect of maintenance Peg-Intron therapy on portal hypertension and its complications: Results from the COPILOT study // *J. Hepatol.* – 2005. – V. 42, Suppl. 2. – P. N95.
21. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Возможности противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического гепатита В и С // *Клин. гепатол.* – 2005. – № 1. – С. 31-35.
22. Everson G.T., Trotter J.F., Kugelmas M. Long-term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (low-accelerating-dose regiman) // *Hepatology.* – 2002. – V. 36. – Abstr. N 297A.
23. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // *Liver Transpl.* – 2003. – V. 9, Suppl. 3. – P. 90-94.
24. Шульпекова Ю.О. Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2005. – № 5. – С. 2-7.
25. Крель П.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома // *Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина.* – М.: Б. и., 2004. – С. 159-161.
26. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S. et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis // *Lancet.* – 1995. – V. 346. – P. 1051-1055.
27. Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S. et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis // *Ibid.* – 2001. – V. 357. – P. 196-197.
28. Ferrara F., Baldo V., Rizzotto E.R. et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S223.
29. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Игнатова Т.М. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита // *Гепатологический форум.* – 2005. – № 1. – С. 20-22.
30. Arase Y., Ikeda K., Suzuki F. et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C // *Intervirology.* – 2007. – V. 50, N 1. – P. 16-23.
31. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // *Gastroenterology.* – 1994. – V. 106, N 1. – P. 152-159.
32. Маевская М.В. Хронический гепатит С и алкоголь // *Фарматека.* – 2006. – № 9. – С. 1-5.
33. Lieber C.S., Anand B., Dini T.J. et al. Polyenyolphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients // *Hepatology.* – 2005. – V. 42, N 4, Suppl. 1. – P. 659A.
34. Ивашкин В.Т. Антифибротическая терапия: Настоящее и будущее // *Фиброз печени: Симпозиум.* – М.: Б. и., 2004. – С. 17-22.
35. Angulo P., Batts K.P., Therneau T.M. et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 1999. – V. 29. – P. 644-647.
36. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 2000. – V. 32. – P. 1196-1199.
37. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // *J. Hepatol.* – 2000. – V. 32. – P. 561-566.
38. Ursolfalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. – 199 p.
39. Boigk G., Stroedter L., Herbst H. et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats //

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 643-649.

40. Dehmlow C., Erhard J., de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin // Ibid. – 1996. – V. 23. – P. 749-754.

41. Lieber C.S., Leo M.A., Cao Q. et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – V. 37, N 4. – P. 336-339.

42. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // Drugs. – 2001. – V. 61, N 14. – P. 2035-2063.

43. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol. – 1989. – V. 9. – P. 105-113.

44. Shimizu I., Ma Y.R., Mizobuchi Y. et al. Effect of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats // Hepatology. – 1999. – V. 29. – P. 149-160.

45. Wasser S., Ho J.M., Ang H.K. et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats // J. Hepatol. – 1998. – V. 29. – P. 760-771.

46. Lee K.S. Hepatic fibrogenesis // Korean J. Gastroenterol. – 2006. – V. 48, N 5. – P. 297-305.

47. Wang Y.J., Wang S.S., Bickel M. et al. Two novel antifibrotics, HOE 077 and Safironil, modulate stellate cell activation in rat liver injury: Differential effects in males and females // Am. J. Pathol. – 1998. – V. 152. – P. 279-287.

POSSIBILITIES OF ANTIFIBROTIC THERAPY AND PROPHYLAXIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT HCV-INFECTION

N.B. Gubergrits

SUMMARY. The article analyses clinical data regarding efficacy of antifibrotic preparations at chronic virus hepatitis C and liver cirrhosis in final stage of this hepatitis. The article presents the results of interferon-alpha antifibrotic influence, literature data concerning further study of possibilities of antifibrotic preparations. Special attention was paid to possibilities of prophylaxis of hepatocellular carcinoma due to HCV-infection.

Key words: HCV-infection, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma, antifibrotic preparations, antiviral treatment.