

УДК 615

Эльжуркаева Лидия Раисовна

доцент кафедры нормальной и топографической
анатомии с оперативной хирургией

Медицинского института,

Чеченский государственный университет

anatomy95@yandex.ru

Lidia R. Elzhurkaeva

Associate Professor, Department of Normal and

Topographic Anatomy

with Surgical Surgery, Medical Institute

Chechen State University

anatomy95@yandex.ru

Современные методы терапии заболеваний печени

Modern methods of therapy of liver diseases

***Аннотация.** Заболевания печени, такие как вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и болезнь Вильсона, играют важную роль в развитии цирроза печени и, следовательно, гепатоцеллюлярной карциномы. В этой статье обобщены современные варианты лечения и молекулярные механизмы действия препаратов. К сожалению, возможности лечения большинства этих заболеваний печени ограничены. Поскольку инфекции гепатита В (HBV) и С (HCV) являются наиболее распространенными причинами цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, они находятся в центре внимания разработки новых лекарств. В статье подробно описаны фармакокинетика и механизм действия миккладекса вместе с многообещающим препаратом даклатасвиром. Отмечается, что ингибиторы проникновения, такие как миккладекс, ведущее вещество первого ингибитора проникновения инфекции HBV/HDV (гепатит D), обладают огромным потенциалом.*

***Ключевые слова:** заболевания печени, гепатит, ингибиторы входа, молекулярные механизмы, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.*

***Abstract.** Liver diseases such as viral hepatitis, autoimmune hepatitis, hereditary hemochromatosis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and Wilson's disease play an important role in the development of cirrhosis and hence hepatocellular carcinoma. This article summarizes current treatment options and the molecular mechanisms of drug action. Unfortunately, treatment options for most of these liver diseases are limited. Because hepatitis B (HBV) and C (HCV) infections are the most common causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, they are the focus of new drug development. The article describes in detail the*

pharmacokinetics and mechanism of action of Mircladex along with the promising drug daclatasvir. Entry inhibitors such as Myrcladex, the lead substance in the first entry inhibitor of HBV/HDV infection (hepatitis D), are said to hold great potential.

Keywords: *liver diseases, hepatitis, entry inhibitors, molecular mechanisms, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.*

Заболевания печени, такие как вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, неалкогольная жировая болезнь печени и болезнь Вильсона, связаны с повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Дополнительными факторами риска являются токсины, такие как алкоголь и афлатоксин. В то время как распространенность аутоиммунного гепатита и нарушений обмена веществ, таких как гемохроматоз и болезнь Вильсона, исчезающе низка, более 500 миллионов человек во всем мире персистентно инфицированы вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С [1].

Ежегодно от инфекций гепатита В и их последствий умирает до одного миллиона человек. Поскольку заболевание связано только с неспецифическими симптомами (наиболее распространенными из них являются недомогание и утомляемость), повышается риск развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. По оценкам, 60% всех случаев цирроза печени и 80% первичных гепатоцеллюлярных карцином являются результатом инфекции гепатита В и гепатита С [2]. Это подчеркивает важность диагностики инфекций гепатита на ранней стадии для обеспечения оптимального лечения.

Инфекции гепатита могут быть вызваны широким спектром вирусов. Первичные гепатотропные вирусы (гепатиты А, В, С, D и E) отличаются от других вирусов, таких как вирус Эпштейна-Барр или цитомегаловирус. Хотя инфекция гепатита А в целом не связана с хроническим заболеванием печени, пожилые люди и люди с ослабленным иммунитетом подвержены фатальному прогрессированию. Твердая профилактика возможна, поскольку гепатит А является одним из лучших примеров вакциноуправляемых инфекционных заболеваний в мире с несколькими вариантами вакцинации. Первая эффективная вакцина против гепатита А – «Havrix», была представлена в 1992 году [4].

В настоящее время также доступны комбинированные вакцины против гепатита А и В (Twinrix GlaxoSmithKline GmbH & Co). Эти прививки показаны людям с высоким профессиональным риском заражения (например, медицинскому персоналу) и людям в регионах с высоким уровнем инфицирования гепатитом А, таких как Западная Африка.

Гепатит В является одним из самых опасных инфекционных заболеваний, хроническими носителями которого во всем мире насчитывается около 300 миллионов человек. В большинстве случаев острая инфекция гепатита В связана со спонтанным выздоровлением, по причине чего терапия не рекомендуется. Действительно, необходимо лечить пациентов с опасными для жизни заболеваниями печени и пациентов с высоким уровнем репликации

ВГВ, а также с активными или прогрессирующими заболеваниями печени. Другие пациенты должны находиться под наблюдением, чтобы гарантировать начало лечения при наличии показаний (маркерами являются уровни ДНК HBV и уровни трансаминаз). Лечение хронического гепатита В не является излечивающим. В настоящее время он опирается на семь зарегистрированных на рынке препаратов, которые замедляют прогрессирование заболевания [5].

Самая старая и наиболее распространенная терапия состоит из интерферона- α -2a или пегинтерферона- α -2a. Интерферон обладает противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Следовательно, терапия может подавлять репликацию HBV, а также индуцировать ремиссию заболеваний печени. Интерфероны применяются либо в нативной форме, либо после конъюгации с ПЭГ (полиэтиленгликолем). Пегилирование интерферона- α -2a приводит к более медленному ферментативному истощению и почечному клиренсу. Пегинтерферон также превосходит не модифицированный интерферон из-за более удобного и предсказуемого режима дозирования. К сожалению, терапия интерфероном также имеет побочные эффекты, начиная от гриппоподобных заболеваний, алопеции, лейкопении и заканчивая тромбоцитопенией. Наиболее неприятным побочным эффектом интерферонотерапии является эмоциональная лабильность, проявляющаяся в беспокойстве, раздражительности и депрессии. Тем не менее, интерферон остается одним из препаратов первой линии для пациентов без цирроза.

Чтобы изучить терапевтический успех, у пациентов, получающих терапию интерфероном, следует каждые четыре недели проверять анализы крови и анализ печени, а каждые 12 недель - уровень ДНК ВГВ. К сожалению, все интерфероны необходимо вводить подкожно, в то время как альтернативный вариант первой линии, противовирусные препараты, можно принимать перорально. В настоящее время доступны пять противовирусных препаратов: ламивудин (аналог цитозина), энтекавир (аналог гуанозина) и телбивудин (аналог тимидина), а также аналоги нуклеотидов, адефовир и тенофовир (оба аналога аденозина), с низкой распространенностью побочных эффектов. эффекты, но риск развития резистентности вирусов и недостаток длительного лечения (аналоги нуклеотидов обычно приходится вводить в течение многих лет) [6].

Являясь пролекарствами, эти препараты после попадания в клетку активируются: нуклеозиды трифосфорилируются клеточными киназами, а нуклеотиды, имеющие одну фосфатную группу, должны фосфорилироваться дважды. В своих соответствующих трифосфатных формах они блокируют ДНК-полимеразу HBV и вызывают обрыв цепи. Терапия нуклеозидами должна сопровождаться панельным мониторингом печени каждые 12 недель и определением уровня ВГВ каждые 12-24 недели. Кроме того, каждые 12 недель у пациентов, получающих адефовир или тенофовир, следует проверять уровни креатинина и фосфора в сыворотке крови из-за их нефротоксичности. В 2009 г.

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) объявила о ключевых изменениях в противовирусных препаратах первого и второго ряда. В двух двойных слепых рандомизированных исследованиях. Благодаря своим преимуществам, тенофовир и энтекавир в настоящее время используются в качестве пероральных противовирусных препаратов первой линии.

Острая инфекция гепатита С в большинстве случаев остается бессимптомной, но сопровождается риском хронического прогрессирования. Следовательно, его обычно лечат интерфероном α (пэгилированным/непэгилированным), в то время как лечение первой линии хронического гепатита С представляет собой комбинацию пегинтерферона- α -2a/2b и аналога нуклеозида, рибавирина. Доза вводимого рибавирина и продолжительность лечения (48 недель для генотипа 1, 24 недели для генотипов 2 и 3) зависят от генотипа вируса ВГС.

Однако важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает больше побочных эффектов, чем монотерапия. Из-за своей тератогенности рибавирин противопоказан при беременности и в период лактации. Он также проявляет гемолитические эффекты и угнетение миокарда. Поскольку пегинтерферон в сочетании с рибавирином обеспечивает устойчивый вирусологический ответ менее чем у 50% пациентов с инфекцией генотипа 1, требуется дальнейшее лечение.

Новые варианты лечения включают ингибитор протеазы ВГС второго поколения, фалдапревир и делеобувир, ингибитор полимеразы ВГС. Оба в настоящее время проходят клинические испытания фазы III. Последними препаратами, которые в настоящее время проходят клинические испытания, являются даклатасвир, ингибитор репликации ВГС с неструктурным белком 5A в качестве мишени (NS5A), и асунапревир, ингибитор протеазы NS3. Исследование фазы IIa показало, что комбинация этих двух препаратов хорошо переносилась и достигала высоких показателей ответа при инфекциях ВГС генотипа 1b. Эти данные дают основания надеяться на адекватную терапию в будущем.

Таким образом, можно заключить, что среди многочисленных заболеваний печени лечение в основном требуется для инфекций вирусного гепатита (в частности, гепатитов В и С) и гепатоцеллюлярной карциномы. В последние годы многие медицинские организации (FDA) одобрили новые препараты для лечения гепатита С, такие как софосбувир и симепревир. Эти новые препараты позволяют улучшить терапию гепатита С. Напротив, современные варианты лечения гепатита В по-прежнему не обладают требуемой эффективностью. Следовательно, по-прежнему востребованы новые варианты лечения, такие как ингибиторы проникновения. К сожалению, несмотря на огромные усилия, возможности лечения опухолей печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы, все еще недостаточны.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Горохов Г.Г., Васенин С.А., Бельский В.А., Шалапуда В.И., Рыхтик П.И. Современные методы хирургического лечения распространенного альвеококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (1): 44-52. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016144-52>

2. Перц Дж. Ф., Армстронг Г. Л., Фаррингтон Л. А., Хатин Ю. Дж., Белл Б. П. Вклад вирусов гепатита В и гепатита С в развитие цирроза и первичного рака печени во всем мире. 2016. С. 529-538.

3. Ван Херк К. Профилактика гепатита А с помощью «Havrix»: Обзор Вакцины. 2005. С. 459-471.

4. Квон Х., Лок А.С. Терапия гепатита В. 2011. С. 275-284.

5. Глеб Д., Урбан С. Вирусные и клеточные детерминанты, участвующие в проникновении гепаднавирусов. *Мировой Ж. Гастроэнтерол*. 2017. С. 13-22.

6. Шик А., Шульце А., Гэлер К., Мюллер Т., Хаберкорн У., Александров А., Миер В. Гепатотропизм вируса гепатита В опосредуется распознаванием специфических рецепторов в печени и не ограничивается восприимчивыми хозяевами. *Гепатология*. 2013. С. 43-53.

Literature:

1. Zagainov V.E., Kiselev N.M., Gorokhov G.G., Vasenin S.A., Belsky V.A., Shalapuda V.I., Rykhtik P.I. Modern methods of surgical treatment of advanced liver alveococcosis. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016; 21 (1): 44-52. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016144-52>

2. Perts J. F., Armstrong G. L., Farrington L. A., Khatin Y. J., Bell B. P. Contribution of hepatitis B and hepatitis C viruses to the development of cirrhosis and primary liver cancer worldwide. 2016. pp. 529-538.

3. Van Herk K. Prevention of hepatitis A with "Havrix": A review of the Vaccine. 2005. pp. 459-471.

4. Kwon H., Lok A.S. Therapy of hepatitis B. 2011. pp. 275-284.

5. Gleb D., Urban S. Viral and cellular determinants involved in the penetration of hepadnaviruses. *World J. Gastroenterol*. 2017. pp. 13-22.

6. Schick A., Schulze A., Galer K., Muller T., Haberkorn U., Alexandrov A., Mier V. Hepatotropism of hepatitis B virus is mediated by recognition of specific receptors in the liver and is not limited to susceptible hosts. *Hepatology*. 2013. pp. 43-53.