

М.А. Курышева, к.м.н., кафедра внутренних болезней Военно-медицинского института, г. Нижний Новгород (Россия)

Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее

Фиброз печени – это локальное или диффузное увеличение количества соединительной ткани, внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидальном пространстве) и основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. На ранних стадиях фиброза клинические проявления отсутствуют, и лишь при гистологическом исследовании биоптата выявляется чрезмерное накопление соединительной ткани. В дальнейшем фиброз ведет к образованию узлов-регенератов, сосудистых анастомозов – к формированию цирроза печени. Нецирротический фиброз печени встречается редко и в настоящей работе не рассматривается.

Процессы фиброза в печени изучались в течение многих лет, но только после открытия роли звездчатых клеток в процессах фиброобразования были получены новые возможности для антифибротической терапии.

Патогенез фиброза печени

Синусоидальные клетки – эндотелиальные, клетки Купфера, звездчатые клетки (клетка Ито, стеллатная клетка, ретиноидзапасующая клетка, липоцит) – вместе с обращенным в просвет синусоидов участком гепатоцитов образуют функциональную единицу. Кроме клеток, в области синусоидов располагается внеклеточный матрикс (ВКМ), видимый только при заболеваниях печени. Все клетки, образующие синусоид, могут участвовать в формировании ВКМ. В норме факторы фиброгенеза и антифибротические факторы находятся в равновесии. Основную роль в фиброобразовании играют клетки Ито, вырабатывающие про- и антифибротические факторы. К последним относят матриксные металлопротеазы (ММП), участвующие в разрушении белков ВКМ (коллагеназы, желатиназы, стромолизины). Активность ММП подавляется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеаз (ТИМП), которые также продуцируются клетками Ито.

При повреждении печени выделяются биологически активные вещества, активирующие макрофаги и эндотелий синусоидов, выделяющих IL-1, TNF α , оксид азота, эндотелин, а также действующих на клетки Ито. Звездчатые клетки при активации вырабатывают тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста TGF β . Под действием TGF β клетки Ито начинают активироваться и мигрируют в участки воспаления. Происходит изменение фенотипа этих клеток – они трансформируются в миофибробласты, продолжающие продукцию TGF β , и начинают вырабатывать ВКМ. Нарушение равновесия между фибротическими и антифибротическими факторами ведет к увеличению в 3-10 раз компонентов ВКМ, изменению его состава (преобладанию коллагена I и III типа). Перераспределение матрикса в пространстве Диссе, его расширение, капилляризация синусоидов сопровождаются нарушением обмена между гепатоцитами и кровью, шунтированием крови из-за образования ложных долек и развитием цирроза печени. В случае прекращения действия медиаторов воспаления клетки Ито вновь начинают продуцировать профибротические вещества, и происходит уменьшение компонентов ВКМ в пространстве

Диссе. Таким образом, фиброз на ранних стадиях развития – процесс обратимый.

Патогенез фиброза печени при хронических вирусных гепатитах связан с индукцией инфицированными гепатоцитами активности воспалительных клеток, что ведет к стимуляции клеток Ито. При алкогольной болезни печени ацетальдегид и свободные радикалы кислорода активируют клетки Ито. Кроме того, этанол способствует росту грамотрицательной микрофлоры в кишечнике, повышению уровня липополисахаридов в портальной крови и активации клеток Купфера, продуцирующих TNF α и действующих на клетки Ито. Патогенез фиброза при неалкогольной жировой болезни печени связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью, ведущими к повышению уровня свободных жирных кислот и стеатозу печени, при этом свободные радикалы и провоспалительные цитокины вызывают апоптоз гепатоцитов и активацию воспалительных клеток с прогрессированием фиброза печени. При первичном циррозе билиарные клетки секретируют фиброгенные медиаторы, активирующие клетки Ито, запускаящие фиброгенез.

Обратимость фиброза печени

Долгое время фиброз печени считали необратимым патологическим состоянием. Однако еще 50 лет назад были описаны случаи обратного развития фиброза после эффективной терапии гемохроматоза и болезни Вильсона-Коновалова, а в последующем неоднократно публиковались данные об обратном развитии фиброза при аутоиммунном гепатите в результате иммуносупрессивной терапии, при вторичном билиарном циррозе после хирургической декомпрессии желчевыводящих путей, неалкогольном стеатогепатите при уменьшении массы тела, алкогольном гепатите при абстиненции.

Обратимость фиброза наблюдалась при длительном воздержании от приема алкоголя, когда через 4-6 нед было выявлено уменьшение содержания коллагена IV типа, ламинина и гиалуроновой кислоты в стенках синусоидов при биопсии и в сыворотке крови, то есть происходила регрессия процесса капилляризации синусоидов. Были отмечены также изменения, отражающие функцию клеток Ито, – повышение уровня ММП-2 и снижение уровня ее ингибитора ТИМП-2. Через определенные временные интервалы наблюдалось уменьшение количества миофибрилл актина в стенках синусоидов, что свидетельствует о снижении активности звездчатых клеток Ито и переключение их от синтеза экстрацеллюлярного матрикса к его деградации.

В то же время только с внедрением в клиническую практику противовирусной терапии концепция фиброза печени как динамического процесса с возможностью и прогрессирования, и регресса была признана научно доказанным фактом.

Достигнутый прогресс привел к пониманию того, что фиброз печени обратим, а эффективная антифибротическая терапия может существенно изменить ведение пациентов с болезнями печени и способствовать достижению благоприятного прогноза даже при уже развившемся циррозе печени.

Диагностика фиброза печени

Золотым стандартом диагностики фиброза печени является проведение биопсии с гистологическим исследованием. Гистологическая оценка выполняется по шкалам Desmet (1984) в модификации Серова; шкале METAVIR. В зависимости от локализации и распространенности различают следующие формы фиброза печени: венулярный и перивенулярный (в центре долек и стенках центральных вен – характерен для хронического алкогольного гепатита); перипортальный (вокруг гепатоцитов при хронических вирусных и алкогольных гепатитах); септальный (концентрическое разрастание фиброзной ткани вокруг желчных канальцев – при вирусном гепатите); портальный и перипортальный (при вирусном, алкогольном, аутоиммунном гепатитах); перидуктальный фиброз (вокруг желчных канальцев при склерозирующем холангите); смешанный (представлены разные формы фиброза).

В связи с инвазивностью и достаточно большой погрешностью гистологического исследования, различием в интерпретации результатов для раннего выявления патологических процессов в настоящее время используются неинвазивные методы диагностики фиброза. К ним относят биопрогностические лабораторные тесты; эластометрию печени и МР-эластографию; УЗИ, КТ, МРТ печени, УЗДГ сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии. Среди маркеров фиброза

выделяют прямые (биомаркеры), отражающие метаболизм ВКМ, и непрямые, свидетельствующие о печеночной недостаточности. К прямым маркерам относят карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, аминотерминальный пептид проколлагена III типа, ТИМП-1, 2, коллаген IV типа, гиалуроновую кислоту, ламинин, ММП-2. Определение этих веществ осуществляется в клинических исследованиях.

Для клинической практики предложены разные расчетные прогностические индексы для оценки тяжести фиброза печени по непрямым маркерам: APRI, ELF, FIB-4, FibroFast, FibroIndex, FibroMeter, FPI, Forns, GUCI, Hepascore, HALT-C, MDA, PGA и PGAA.

Для оценки выраженности фиброза печени используют системы ФиброТест и АктиТест, рассматривая их в качестве альтернативы биопсии. ФиброТест включает 5 биохимических показателей: α_2 -макроглобулин (активирует клетки Ито), гаптоглобин (отражает стимуляцию клеток печени интерлейкинами), аполипопротеин A1, γ -глутамилтранспептидазу и общий билирубин. АктиТест (оценивается вирусная некровоспалительная активность) в дополнение к перечисленным компонентам включает аланиновую аминотрансферазу – АЛТ. ФиброМакс включает пять неинвазивных тестов: ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест (для диагностики стеатоза печени), НешТест (для диагностики неалкогольного стеатогепатита) и АшТест (для диагностики тяжелого алкогольного стеатогепатита). Тест ФиброМакс позволяет определить α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, γ -глутамилтранспептидазу, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкозу, триглицериды, холестерин. По полученным данным с учетом возраста и пола пациента рассчитывается стадия фиброза и уровень активности гепатита. Лимитируют использование тестов признаки холестаза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов, и высокая стоимость исследования.

Действие аппарата, основанного на ультразвуковой эластографии печени при пропускании волн (вибрации) через

Таблица. Этиологическое лечение гепатита (цирроза печени)

Этиология	Препараты с доказанной клинической эффективностью	Препараты, проходящие клинические испытания
Вирусная		
В	Ламивудин или энтекавир, или телбивудин, или адефовир, или интерферонотерапия	Эмтрицитабин или тенофовир
С	Рибавирин + интерферонотерапия	Силимарин (комбинированная терапия при недостаточном ответе на противовирусную терапию)
Алкогольная абстиненция	Глюкокортикостероиды, силимарин, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерцепт
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, розиглитазон	Силимарин, розиглитазон, римонабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, ω_3 -ПНЖК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	Глюкокортикостероиды, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, мофетил микофенолат
Гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферазирокс
Болезнь Вильсона-Коновалова	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка
Первичный билиарный цирроз	УДХК, холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон

печень и улавливания их датчиком, позволяет оценить степень фиброза в печени на ранних стадиях. Аппарат малоинформативен при ожирении и асците.

Магнитно-резонансная эластография — прямой метод оценки плотности печени, позволяющий определить F0 в сравнении со здоровыми добровольцами, что до сих пор не удавалось продемонстрировать с помощью других методов оценки фиброза.

В перспективе можно определить наличие и темп прогрессирования фиброза в зависимости от этиологического фактора. Решение этих проблем дает возможность диагностировать фиброз на ранних стадиях, а следовательно, эффективно лечить заболевание.

Лечение

Антифибротическая терапия неотрывно связана с этиологическим и патогенетическим лечением хронических гепатитов (табл.). В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами. Так, выявлено антифибротическое действие у противовирусных препаратов, пентоксифиллина, фосфатидилхолина, глюкокортикостероидов, донаторов оксида азота, витамина E, антагонистов эндотелиновых и ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), силимарина. Проводится поиск препаратов, угнетающих фиброгенез, для применения в ситуациях, когда воздействие на причинный фактор затруднено: антиоксидантов (бетаин, пробукол, N-ацетилцистеин), гепатопротекторов (силимарин, урсодезокси-холевая кислота, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды), снижающие активность фактора некроза опухоли α — TNF α (пентоксифиллин, адипонектин, инфликсимаб).

Продолжается поиск препаратов, оказывающих направленное антифибротическое действие:

- элиминация повреждающего агента (интерлейкин-10, ингибиторы TNF α — противовоспалительный эффект; антиоксиданты — подавление фибротических процессов в ответ на оксидативный стресс);

- подавление профибротической активности звездчатых клеток (интерфероны, фактор роста гепатоцитов, агонисты PPAR γ);

- поддержание активной антифибротической активности звездчатых клеток (антагонисты TGF β_1 — уменьшение синтеза матрикса и усиление его распада; антагонисты PDGF, оксид азота, ИАПФ — подавление пролиферации клеток Ито);

- влияние на секрецию коллагенов звездчатыми клетками печени (ИАПФ, ингибиторы полигидроксилаз, интерферон γ — уменьшение фиброза; антагонисты эндотелиновых рецепторов — уменьшение фиброза и портальной гипертензии);

- действие на апоптоз клеток Ито (гилтоксин, фактор роста нейронов — NGF — для стимуляции апоптоза);

- усиление распада коллагенового матрикса (металлопротеиназы, антагонисты тканевого ингибитора ММП; антагонисты TGF β_1 — снижение активности ТИМП и повышение активности ММП; релаксин — снижение активности ТИМП и повышение активности ММП).

Перспективным представляется использование с антифибротической целью лекарственного препарата силимарина (Легалон). Силимарин — официальное наименование группы из четырех изомеров флавонолигнана (силибинина, изосилибинина, силикрстина и силидианина), выделенных из экстрактов плодов расторопши пятнистой.

При проведении клинических исследований было выявлено, что наряду с противовоспалительным, антиоксидантным, антитоксическим, гиполипидемическим и антиканцерогенным действием силимарин обладает выраженным антифибротическим эффектом. Это связано с влиянием на TGF β и экспрессию генов в клетках Ито, а также с повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена.

Механизмы действия силимарина определяют его терапевтическое значение при диффузных заболеваниях печени. В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность препарата при длительном его применении в подавлении воспалительно-некротической реакции в печени, замедлении развития фиброза и снижении риска злокачественной трансформации гепатоцитов при циррозе печени.

На модели алкогольного фиброза печени у обезьян при морфологическом

исследовании печени и изучении сыровоточных маркеров фиброза было выявлено, что у животных, получавших силимарин, значительно меньше прогрессировал фиброз и реже развивался цирроз печени.

Действие Легалона при фиброзе печени было изучено у 792 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе циррозом. В качестве маркера фиброгенеза был выбран показатель P—III—NP. Период наблюдения в среднем составил 107 дней. При исходно повышенном уровне P—III—NP через 3 месяца лечения силимарином уровень P—III—NP снизился до нормального.

Результаты 5 международных плацебо контролируемых исследований с участием 600 пациентов показали, что 4-летняя выживаемость больных алкогольным циррозом печени на фоне приема Легалона оказалась статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. При анализе подгрупп выявлено, что лечение

препаратом было эффективным при алкогольном циррозе независимо от его тяжести и стадии, а в подгруппе с циррозом стадии A по Child-Pugh независимо от его этиологии. В подгруппе больных алкогольным циррозом на фоне вирусного гепатита за время наблюдения не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, в то время как в группе плацебо — 4 летальных случая от декомпенсации цирроза.

Фиброз в настоящее время называют краугольным камнем хронической патологии печени. Именно он обуславливает формирование цирроза печени, поэтому ранняя диагностика и лечение фиброза чрезвычайно актуальны в настоящее время и являются задачей будущих научных исследований.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

РМЖ, 2010, т. 18, № 28



Оригинальный усовершенствованный

силимарин + селективное

действие на гепатоциты + *АНТИТОКСИЧЕСКИЕ*

СВОЙСТВА + **препятствует**

фиброзированию ткани +

предотвращает развитие жирового гепатоза +

останавливает прогрессирование

заболеваний печени + доказательства

эффективности в многочисленных РКИ +

одобрен FDA



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

Регистрационное удостоверение UA 7185/01/02 от 18.10.2007 и UA 7185/01/01 от 18.10.2007

02660, г.Киев, ул.Магнитогорская, д. 1, оф.308. Тел./факс: +38 (044) 239-14-73

www.rotapharm-madaus.ru

