

логической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто. Более реальной конечной точкой может быть достижение стойкой вирусологической ремиссии или же ремиссии, которая имеет место на фоне поддерживающей терапии.

- Для HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg, которая может сопровождаться или даже не сопровождаться сероконверсией к анти-HBs. Достижение этого результата связано с полной и необратимой ремиссией активности ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза.
- Достижение стойкого вирусологического и биохимического ответа, сохраняющегося после отмены препаратов у HBeAg-отрицательных пациентов (исходно HBeAg-отрицательных или исходно HBeAg-положительных с последующей устойчивой HBe-сероконверсией), следует считать удовлетворительным результатом терапии, поскольку вирусологический и биохимический ответы сопровождаются улучшением прогноза.
- Поддерживаемая на фоне длительной терапии вирусологическая ремиссия (отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР) у HBeAg-положительных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия, и у HBeAg-отрицательных пациентов – следующий наиболее желательный результат лечения.

У большинства реконвалесцентов гепатита В формируется невосприимчивость к повторному заболеванию.

Литература

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317 (6037): 489–95.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.
3. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486–500.
4. Мукомолов СЛ, Левакова ИА, Сулягина ЛГ. и др. Современная эпидемиология гепатита С в России. Материалы X съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 11–12 апреля 2012 года.
5. Информационный бюллетень ВОЗ №204, июль 2012 г.
6. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679–93.
7. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N et al. The WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001; 80: 63–71.
8. Shouval D, Akarca US, Hatzis G et al. Continued virological and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl. 2): S21–2.
9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
10. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Интерферонотерапия при хроническом гепатите В: за и против. *Гепатологический форум*. 2010; 1: 5–10.
11. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
12. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovirdipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442–55.
13. Marcellin P, Buti M, Gane EJ et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1011A.
14. Janssen HL, van ZM, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
15. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.
16. Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–10.
17. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–88.
18. Жданов К. Тенофовир как препарат выбора для лечения хронического гепатита В. Материалы конференции «Белые ночи гепатологии», 2013.
19. Lok AS, Trinh HN, Carosi G et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011; 54: 471A.

Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии

Е.В.Голованова
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Во всем мире среди трудоспособной, социально активной части населения отмечается неуклонный рост хронических заболеваний печени (ХЗП), характеризующихся прогрессирующим течением вплоть до развития цирроза печени (ЦП) и быстрой инвалидизацией пациентов.

ЦП является конечной стадией ХЗП практически любой этиологии (табл. 1), характеризуется диффузным нарушением нормальной архитектоники печени

вследствие некроза гепатоцитов, формированием узлов-регенератов из соединительной ткани и сопровождается развитием печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), портальной гипертензии и ее осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка, отечно-асцитический синдром, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и др.). По данным Всемирной организации

Этиологический фактор	Заболевание
Аутоиммунные нарушения	Аутоиммунный гепатит, ПБЦ, синдромы перекреста
Вирусы гепатитов В и С	Хронический гепатит, ЦП
Алкоголь	Стеатоз, острый гепатит, хронический гепатит, ЦП
Лекарства	Острый гепатит, хронический гепатит
Нарушения жирового и углеводного обмена	НАЖБП: стеатоз, стеатогепатит, ЦП
Врожденные и приобретенные болезни накопления	Гепатоцеребральная дистрофия, гемохроматоз, амилоидоз
Сосудистые нарушения	Тромбозы, синдром Бадда-Киари, аномалии развития сосудов
Врожденные заболевания	Дефицит α 1-антитрипсина, врожденный фиброз печени

здравоохранения, во всем мире ежегодно от ЦП разной этиологии умирают более 300 тыс. человек.

Патогенез фиброобразования в печени

Известно, что субстратом ЦП являются усиленное фиброобразование с формированием узлов-регенератов, некрозы и ангиогенез. Фиброгенез представляет собой универсальный патофизиологический процесс в ответ на повреждение печени в виде избыточного отложения экстрацеллюлярного разрушения его компонентов.

Повреждение печени разными токсическими факторами активирует звездчатые клетки (ЗК), которые являются основными фиброгенными клетками печени, образующими внеклеточный матрикс в поврежденной печени [26]. В условиях хронического воздействия повреждающих печень факторов (алкоголь, вирусная инфекция, лекарства, холестаза) ЗК пролиферируют, из них исчезают капли жира, содержащие ретинолы, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, появляется специфический белок гладких мышц (α -актин). Дифференцировка ЗК в миофибробластоподобные клетки сопровождается приобретением ими сократительных, провоспалительных и фиброгенетических свойств. Кроме этого, увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез (рис. 1).

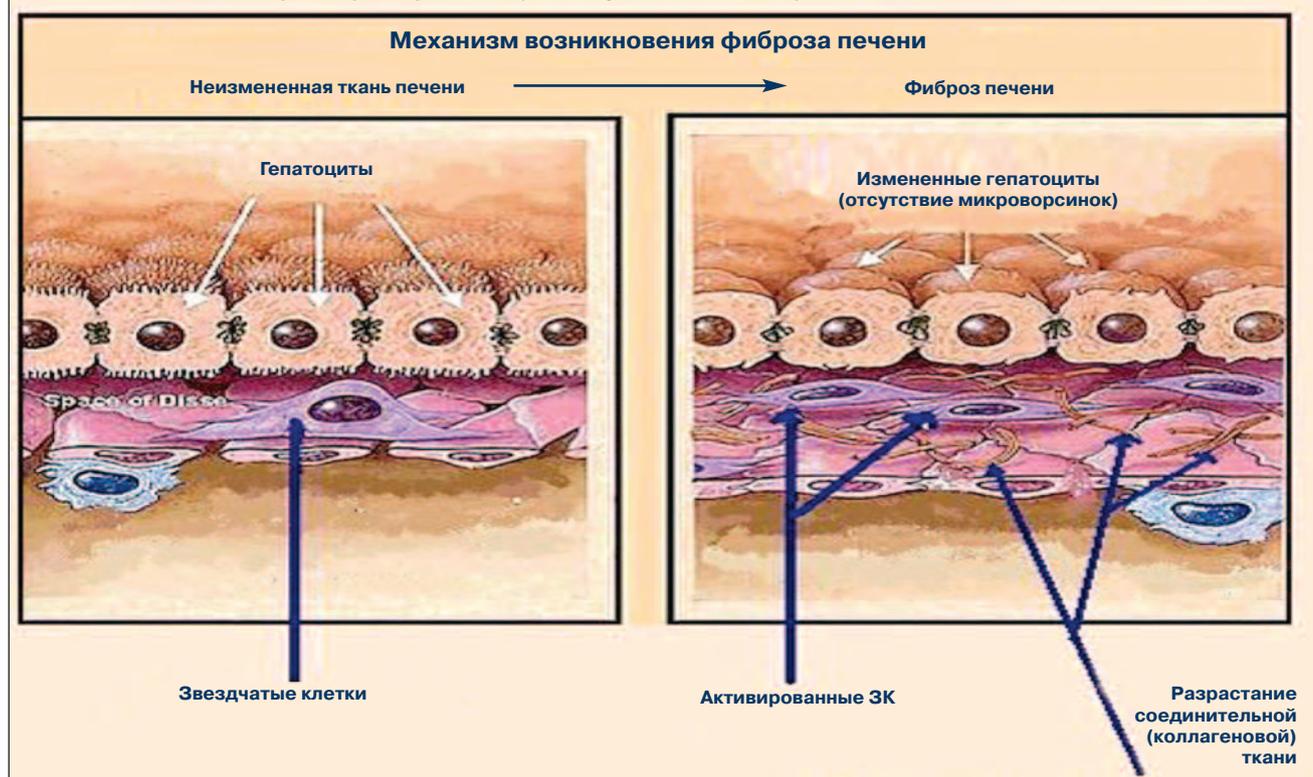
Активированные ЗК выделяют большое количество нейроэндокринных маркеров, провоспалительные ци-

Таблица 2. Факторы, регулирующие процессы фиброгенеза при ХЗП

Профиброгенные факторы	Антифиброгенные факторы
ТФР	ФНО- α
ТрФР	ИФН- γ
Фактор роста фибробластов	ИЛ-10
Эпидермальный фактор роста	Фактор роста гепатоцитов
ФНО- α	
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	
Фактор хемотаксиса моноцитов	
ИЛ-6	
ИЛ-1	
ИЛ-2	
Тромбин	
Инсулиноподобные факторы роста	

токины, нейтрофильный и моноцитарный хемотрактанты, которые существенно усиливают воспалительную реакцию в пораженной печени [38]. Кроме этого, активированные ЗК секретируют и активируют различные цитокины: трансформирующий фактор роста (ТФР), тромбоцитарный фактор роста (ТрФР), фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 [31]. ТрФР, способствующий трансформации ЗК в миофибробластоподобные клетки (которые, с одной

Рис. 1. Клетки печени в норме и при повреждении (С.Рockey, S.Friedman, 2006).



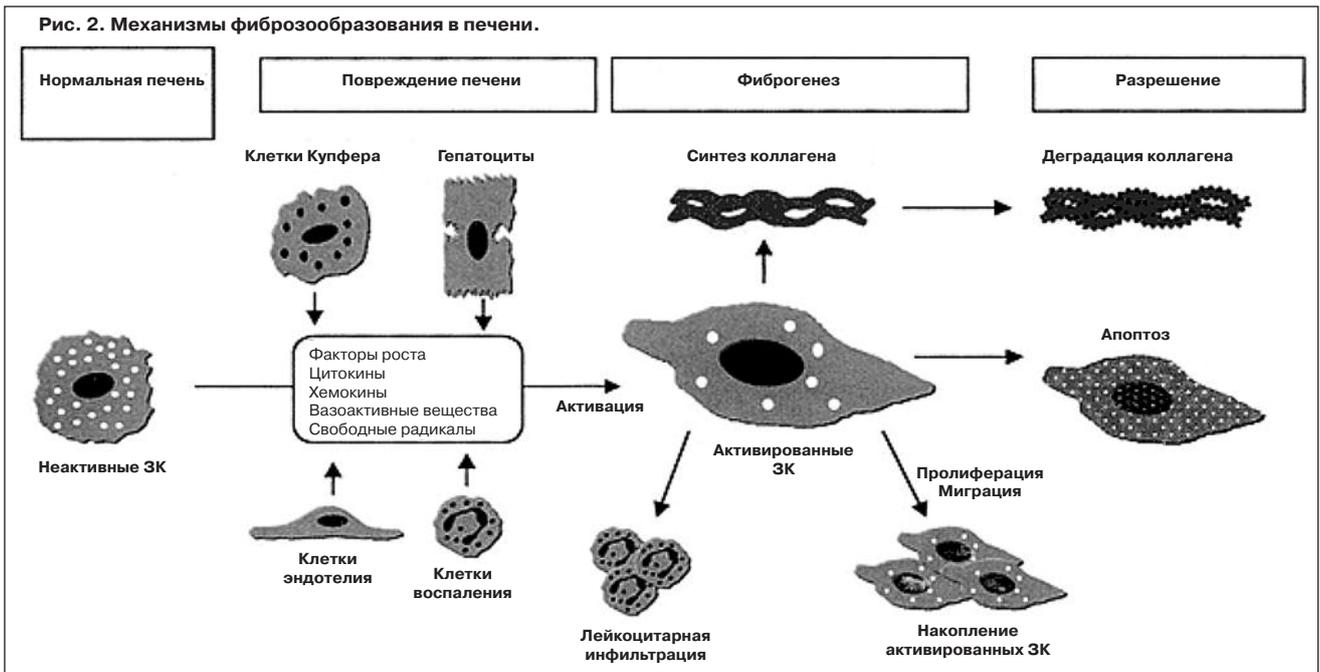


Таблица 3. Методы определения фиброза

Метод	Достоинства	Недостатки
Пункционная биопсия печени	Достоверная оценка степени воспаления, фиброза, выявление жировой инфильтрации, отложений железа	Имеются противопоказания к проведению процедуры. Возможность развития осложнений. Зависимость интерпретации от размеров биоптата и квалификации морфолога
Транзиентная эластометрия	Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике. Высокая чувствительность для фиброза стадии IV (цирроз)	Достоверность снижается при ожирении, узких межреберных промежутках. Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–I–II
Определения уровней сывороточных маркеров фиброза	Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике	Неспецифичность для фиброза в печени. Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–I–II

Таблица 4. Определение степени фиброза по системам Knodell и Metavir

Балл	Knodell	Metavir
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз – портопортальные или портоцентральные септы	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Цирроз

стороны, стимулируют синтез коллагена, с другой – ингибируют его деградацию), является ключевым медиатором в фиброгенезе у человека. В эксперименте разные способы воздействия на синтез ТрФР или сигнальные пути, которые реализуются с его участием, существенно снижают фиброз [29].

Характерной особенностью фиброгенеза являются разнонаправленность (одна клетка вырабатывает несколько цитокинов), полипотентность (различные клетки одновременно влияют на одну и ту же функцию) и многочисленные реакции межклеточного взаимодействия [3]. Важным этапом этого каскада взаимодействия клеток посредством разных медиаторов является выработка матриксразрушающих протеаз, синтез которых регулируется специфическими ингибиторами и плазменными белками. К антифиброгенным факторам межклеточного взаимодействия относят: ФНО- α , интерферон (ИФН)- γ , ИЛ-10, фактор роста гепатоцитов.

Фиброгенез в печени определяется соотношением профиброгенных и антифиброгенных факторов и представляет собой динамический процесс по типу

каскада: повреждение, активация медиаторов воспаления, активация печеночных ЗК и купфферовских клеток, стимуляция коллагенообразования и формирования экстрацеллюлярного матрикса – ЭЦМ (рис. 2).

Прогрессирование фиброза сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина и т.д. в пространстве Диссе. Синусоиды превращаются в капилляры, исчезают фенестры эндотелия, стенозирование синусоидов сопровождается формированием портальной гипертензии [10].

Таким образом, фиброз является конечным звеном предшествующей цепочки событий, вызванных повреждением гепатоцитов: разрушения клеточных мембран и клеточных органелл, перекисного окисления липидов, воспаления, активного коллагенообразования при активном участии про- и антифиброгенных факторов (табл. 2).

На ранних стадиях фиброза профиброгенные и антифиброгенные факторы активируются последовательно, при этом синтез компонентов внеклеточного

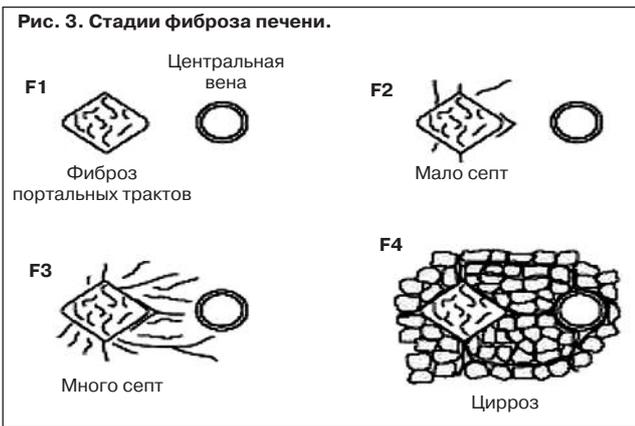


Таблица 5. Неинвазивные методы определения фиброза печени

Метод	Определяемые параметры
Fibroscan	Эластичность печени
Fibrotest	α_2 -Макроглобулин, гаптоглобин, апопротеин А1, билирубин, γ -глобулин
Fibrospect	Гиалуроновая кислота, ТИМППТ, α_2 -макроглобулин
APRI	АСТ/тромбоциты
Коэффициент де Ритиса	АСТ/АЛТ
Допплер-УЗИ	Пульсативный индекс селезеночной артерии

матрикса не превышает их деструкцию. Длительно существующий персистирующий воспалительно-некротический процесс приводит к истощению противоматриксной системы факторов. При этом синтез продуктов внеклеточного матрикса преобладает над их разрушением, что сопровождается увеличением продукции коллагена, уменьшением секреции и активности матриксных металлопротеиназ (ММП), увеличением концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМППТ). Матриксные ММП и их специфические ингибиторы (ТИМППТ-1 и УКЛ-40) регулируют метаболизм ЭЦМ. Очевидно, что чем меньше времени существует фиброз, тем больше возможностей для его коррекции и снижения риска развития ЦП. Отсюда очевидны важность ранней диагностики фиброза и выявление этиологического фактора для устранения его триггерного воздействия.

Таким образом, в настоящее время фиброзирование рассматривается как результат повторяющегося во времени процесса повреждения/восстановления печеночных клеток, а замещение соединительной тканью представляется как репаративный процесс, развивающийся в ответ на хроническое повреждение печени [6].

Морфологическая характеристика фиброза печени

Различают два основных морфологических варианта фиброза печени: септальный и перисинусоидальный.

Септальный развивается из незначительных прослоек соединительной ткани, имеющих в здоровой печени, поля соединительной ткани распространяются в разных направлениях и формируют ее хорошо васкуляризованные пласти, изменяющие нормальную структуру печени.

Перисинусоидальный фиброз – это образование соединительной ткани в пространствах Диссе с формированием препятствия контакту гепатоцитов с кровью, не попавшей в шунты.

Различают следующие морфологические стадии фиброза печени: внутриворотный, портальный с редкими септами, множественные септы, стадия сформированного ЦП (рис. 3). Фиброзная септа в паренхиме дольки, не достигающая другого сосудистого русла, является слепой (неполной) септой. Формируются портопортальные, портоцентральные и центроцентральные септы (см. рис. 3). При далеко зашедшем циррозе большая часть крови проходит именно по шунтам, не контактируя с метаболически активной паренхимой печени [3], что обуславливает развитие печеночной энцефалопатии.

Методы диагностики

В клинической практике применяются разные методы диагностики фиброза печени (табл. 3).

«Золотым стандартом» обнаружения и оценки стадии фиброза печени по-прежнему признается морфо-

логическое исследование гепатобиоптата. Ограничениями метода являются наличие противопоказаний (коагулопатии, декомпенсация ЦП и т.д.), возможное развитие осложнений (подкапсульная гематома печени, внутрибрюшное кровотечение и т.д.), зависимость от длины образца печеночной ткани и профессиональных знаний морфолога.

Наиболее распространенными методами интерпретации биопсии печени являются методы Метавир (Metavir) и индекс гистологической активности, широко известный как Кнодель (Knodell); табл. 4.

С учетом недостатков пункционной биопсии печени перспективным является поиск неинвазивных методов определения степени выраженности фиброза в печеночной ткани (табл. 5).

В многочисленных исследованиях показана достаточно высокая чувствительность метода *непрямой фиброэластометрии* на аппарате «Fibroscan» на стадии сформированного ЦП, однако на начальных стадиях фиброгенеза, когда эффективность лечения может быть максимальной, чувствительность метода недостаточна. Снижают информативность метода ожирение, узкие межреберные промежутки, острые воспалительные процессы в печени (отек), холестаз.

Для оценки выраженности фиброза печени в клинической практике разработаны методы определения ряда *сывороточных маркеров*: матриксных ММП, тканевых ингибиторов ММП, фактора роста соединительной ткани, гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, N-терминального пептида проколлагена (P-III-NP), образующегося при превращении проколлагена III типа в коллаген. Сывороточная концентрация P-III-NP повышается при многих острых и хронических заболеваниях печени, поэтому некоторые авторы считают ее основным маркером, отражающим активность фиброгенеза.

В исследованиях показано, что регулярное определение уровней ММП-2 и ТИМППТ-1 может быть использовано как индикатор прогрессирования фиброза и развития цирроза [28]. Содержание гиалуроновой кислоты увеличивается при деградациии межклеточного вещества, накопление гиалуроната в плазме отражает недостаточную функцию печени [32] и используется для мониторинга результатов лечения в отношении фиброза при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), а также в педиатрической практике [25, 30]. Измерение уровня компонентов ЭЦМ (коллагена IV типа и гиалурона) используется для определения фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8, 50].

Необходимо отметить, что широкое использование сывороточных маркеров в диагностике фиброза имеет ряд серьезных ограничений, так как все эти маркеры неспецифичны и отражают не избыточное коллагенообразование в печени с отложением протеинов внеклеточного матрикса, а метаболизм в целом.

Таблица 6. Этиологическая терапия при ХЗП и ее влияние на фиброз печени (адаптировано из D.Schuppan, M.Pinzani, 2012 [52])

Этиология ХЗП	Число больных	Препарат (месяц, год)	Стадия фиброза	Оцениваемые показатели	Эффективность	Источник
Алкоголь	278	Абстиненция (5 лет)	ЦП	Осл., См.	++	W.Powel, 1968
HBV	80	Ламивудин (1 год), ретро, пл.	Ф	Инг.	+	Y.Kweon и соавт., 2001
HBV	651	Ламивудин (2,7 года), про, пл.	ЦП	Осл., См.	+++	Y.Liaw и соавт., 2004
НСV (НО, Р)	3010	ИФН- α 2а+РБВ (1 год), ретро	Ф, ЦП	Рег. (только УВО для повторно леченных)	++	T.Poynard и соавт., 2002
НСV (НО)	1050	ИФН- α в сравнении с пл. (3,5 года), про	Ф, ЦП	Инг., Рег., Осл., См.	Нет эффекта	Di A. Bisceglie и соавт., 2008
АИГ	8	Кортикостероиды, азатиоприн, ретро	Ф, ЦП	Инг., Рег.	++	J.Dufour и соавт., 1997
АИГ (дети)	20	Кортикостероиды, азатиоприн (4,6 года), ретро	Ф	Инг.	++	A.Ferreira и соавт., 2008
Гемохроматоз	120	Кровопускания (6 лет), ретро	ЦП	Осл., См.	++	A.Fracanzani и соавт., 1995
ПБЦ	146	УДХК (2 года), про, пл.	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	R.Poupon и соавт., 1991
ПБЦ	103	УДХК (4 года), про	Ф, ЦП	Инг.	++	S.Cornecot и соавт., 2000
Билиарная обструкция	11	Хирургическая декомпрессия (2,5 года), ретро	Ф	Рег.	+++	P.Hammel и соавт., 2001
НАСГ	55	Пиоглитазон (6 мес), про	Ф	Инг.	Нет эффекта	L.Belfort и соавт., 2006
НАСГ	74	Пиоглитазон (1 год), про, пл.	Ф	Инг.	Возможный эффект	G.Aithal и соавт., 2008
НАСГ	44	Росиглитазон (3 года), про	Ф	Инг.	Нет эффекта	V.Ratziu и соавт., 2010
НАСГ	247 (2 года)	Пиоглитазон, витамин Е, про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	A.Sanyal и соавт., 2010
НАСГ (дети)	173 (2 года)	Витамин Е, метформин, про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.Lavine и соавт., 2011
НАСГ	Метаанализ 21 когортного исследования	Бариатрическая хирургия	Ф	Рег., Инг.	Нечеткий эффект	N.Chavez-Tapia и соавт., 2010

Примечание. УВО – устойчивый вирусологический ответ, АИГ – аутоиммунный гепатит, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит. Здесь и далее в табл. 7: Ф – фиброз печени, не ассоциированный с ЦП, Осл. – осложнения, ассоциированные с ХЗП, См. – смертность, ассоциированная с ХЗП, ретро – ретроспективное исследование, про – проспективное исследование, пл. – плацебо-контролируемое исследование, Инг. – ингибирование фиброза, Рег. – регрессия фиброза, РБВ – рибавирин, НО – неотвечки, Р – больные с рецидивом.

Для оценки степени фиброза по степени ПКН изучены многочисленные лабораторные показатели (активность трансаминаз, количество тромбоцитов, протромбиновое время) и их комбинации, составляющие разные шкалы и индексы измерения [21, 34]. Мнения ученых о диагностической ценности коэффициента активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) расходятся. Так, одни исследователи считают его надежным маркером фиброза печени и ЦП при хроническом гепатите С [55]. Другие предлагают использовать маркер совместно с оценкой уровня тромбоцитов, что позволяет диагностировать наличие значительного фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [27]. Этот показатель применяют для диагностики фиброза при хроническом гепатите В [43]. Показано, что высокий коэффициент АСТ/АЛТ достоверно ассоциирован с варикозным расширением вен пищевода и асцитом. В то же время некоторые исследования выявляют недостаточную чувствительность коэффициента АСТ/АЛТ для диагностики фиброза при ПБЦ и хронических вирусных гепатитах [35, 41, 43].

Широкое распространение, особенно в Европе и США, получил способ оценки фиброза печени с использованием определения комбинации показателей острофазной воспалительной реакции печени и печеночной недостаточности (Fibrotest, BioPredictive), включающей: уровни АЛТ, общего билирубина, α_1 -макроглобулина, апопротеина А1 и γ -глутамилтрансферазы. Уровень этих лабораторных показателей в ряде исследований достоверно коррелировал с клинической стадией печеночного фиброза [14, 33]. Чувствительность и специфичность метода повышаются по мере прогрессирования фиброза [1], однако метод ограничен ложнопозитивными результатами при возраста-

нии уровня билирубина и уменьшении уровня гаптоглобина, не связанными с ПКН (гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, холестаза).

Другим патентованным тестом, определяющим комбинацию воспалительных маркеров и показателей фиброгенеза, является система FIBROSpect II, учитывающая уровни гиалуроновой кислоты, ТИМППТ-I и α_2 -макроглобулина. Показана его высокая эффективность для определения среднетяжелого и тяжелого фиброза и относительно низкая – при начальных стадиях процесса [37].

Комбинированный тест, созданный Европейской группой по изучению фиброза печени (European Liver Fibrosis study group), включает определение множества матриксных протеинов: коллагена IV и VI типа, аминоконцевого полипептида коллагена III типа (P-III-NP) и др. [49].

Обсуждается диагностическая точность индекса APRI (отношение АСТ к количеству тромбоцитов) для оценки выраженности фиброза [45, 56]. Так, была выявлена 100% чувствительность индекса в идентификации выраженного фиброза (при APRI>0,4) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при постоянно нормальных уровнях АЛТ по сравнению с данными биопсии печени [19]. Нашел применение этот коэффициент при сочетании вирусного гепатита С и ВИЧ или хронической почечной недостаточностью [7, 51]. Немного видоизмененная формула (АСТ/верхняя граница нормы)/число тромбоцитов [$10^9/л$] $\times 100$ предлагается С.Wai. Нижние и верхние пороговые значения для стадий F2–F4 – соответственно 0,5 и менее и 1,5 и более [59].

Прогрессирование фиброза сопровождается ростом давления в системе воротной вены и увеличением сопротивления току крови по селезеночной артерии, поэтому косвенным методом измерения

Таблица 7. Исследования с использованием потенциально антифибротических лекарственных средств (адаптировано из D.Schuppan, M.Pinzani, 2012 [52])

Этиология ХЗП	Число больных	Препарат (месяц, год)	Стадия фиброза	Оцениваемые показатели	Эффективность	Источник
Варикозное расширение вен пищевода и/или желудка	Метаанализ 16 исследований	Колхицин, про, пл.	Ф, ЦП	Осл., См., Инг.	Нет четкого эффекта	A.Rambaldi и соавт., 2005
HCV (НО, Р)	30	ИЛ-10 (1 год), про	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	D.Nelson и соавт., 2003
HCV (НО, Р)	488	ИФН-γ (1 год), про	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	P.Rockros, 2007
HCV (НО, Р)	265	Фарглитазар (глитазон) (1 год), про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.McHutchison, 2010
HCV (НО, Р)	14	Кортикостероиды, азатиоприн (4,6 года), ретро	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.Colmenero, 2009

эластичности печени для оценки степени ее фиброза является определение скорости кровотока в портальной системе, а именно пульсативного индекса селезеночной артерии – при помощи доплерографического исследования [27].

Основные направления антифибротической терапии

В клинических исследованиях последних лет доказано, что фиброз на ранних стадиях обратим при условии предотвращения усиленной выработки коллагена путем подавления синтеза факторов, стимулирующих коллагенообразование (медиаторы воспаления, энзимы, цитокины), воздействия на основные звенья патогенеза и уменьшение выраженности воспаления [5].

Таким образом, антифибротическая терапия при ХЗП может осуществляться по нескольким направлениям:

- лечение основного заболевания с целью устранения этиологического фактора фиброза;
- ингибирование активации пролиферирующих ЗК;
- уменьшение активности воспалительного процесса в печени;
- активация механизмов фибролиза для разрушения избытка белков ЭЦМ.

К лечебным мероприятиям, направленным на устранение этиологического фактора, относятся отказ от употребления алкоголя, наркотических и гепатотропных препаратов, этиотропная терапия вирусных поражений (ИФН, индукторы ИФН, химиопрепараты), элиминация избытка железа, меди, декомпрессия при обструкции желчных протоков и др. (табл. 6).

В основе ингибирования активации пролиферирующих ЗК лежит блокирование трансформации ЗК в активные миофибробласты путем устранения триггерных факторов (оксидантный стресс, эндотоксикоз, нарушение липидного обмена и др.). С этой целью могут быть использованы разные препараты с антиоксидантным действием (α-токоферол, витамин С и др.) и противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, ИФН, D-пеницилламин и др.).

Активация механизмов фибролиза может осуществляться путем усиления деградации белков ЭЦМ. К субстанциям, обладающим подобным эффектом, относятся алкалоиды типа цитохалазина В, колхицин, простагландины группы E – ПГЕ (табл. 7). Однако токсичность этих алкалоидов препятствует их широкому применению в клинической практике, а экзогенные ПГЕ быстро разрушаются в организме, не успев подействовать на соединительную ткань в печени. При фиброзе печени клетки Ито обладают повышенной чувствительностью к ростовым цитокинам (ТФР-ββ), чувствительность которых снижается под влиянием факторов, стимулирующих регенерацию гепатоцитов, что подтверждает перспективность исследований по использованию факто-

ра роста и других цитокинов и антагонистов их рецепторов в качестве лекарственных средств для предупреждения развития фиброобразования.

Из представленных в табл. 6 результатов клинических исследований видно, что у больных с алкогольной болезнью печени наиболее эффективным является отказ от приема алкоголя. Применение антиоксидантов и цитопротекторов сопровождается снижением прогрессии фиброза вследствие снижения выраженности воспаления. Кортикостероиды способны подавлять усиленное коллагенообразование при остром алкогольном гепатите. У больных аутоиммунным гепатитом иммуносупрессивная терапия не только снижает воспаление, но и опосредованно уменьшает риск развития фиброза.

Противовирусная терапия при хронической С-вирусной инфекции сопровождается уменьшением выраженности фиброза в печени. Коррекция основных проявлений сопутствующего метаболического синдрома у больных с хроническим гепатитом С также способствует снижению прогрессии фиброза.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) улучшает биохимические показатели у больных с первичным склерозирующим холангитом и ПБЦ, однако ее влияние на фиброз недостаточно.

У пациентов с НАЖБП снижение массы тела и коррекция нарушений углеводного и жирового обмена могут замедлить прогрессирование и уменьшить выраженность уже имеющегося фиброза. В многочисленных исследованиях показано, что у больных НАЖБП применение антиоксидантов, цитопротекторов и активаторов инсулина (например, тиазолидон) сопровождается антифибротическим действием [6, 13, 18, 23, 39]. Однако данные других исследований не подтверждают эффективность такой терапии (см. табл. 6).

Стандартизированный силимарин (**Легалон**) является одним из наиболее изученных препаратов с антифибротическим эффектом [2]. Силимарин – это комплексный препарат, содержащий смесь алкалоидов биофлавоноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), наиболее активным компонентом которого является силибинин. Метод совместной precipitation, запатентованный фирмой Rottapharm/Madaus, позволил довести биодоступность силибинина в препарате Легалон до 85%.

Антифибротический эффект Легалона обусловлен, с одной стороны, предупреждением формирования и прогрессирования фиброза, с другой – воздействием на его обратное развитие путем угнетения образования и/или связывания субстанций, ответственных за трансформацию сателлитных клеток в миофибробласты: продуктов перекисидации липидов, свободных радикалов, альдегидов, провоспалительных лейкотриенов, НАН-β1 и др. [2, 47].

В ряде экспериментальных работ под воздействием силимарина были зафиксированы апоптоз активированных ЗК, ответственных за развитие фиброза, снижение воспаления за счет связывания свободных радикалов, супрессия фиброгенеза с одновременной стимуляцией процессов фибролиза. Способность силимарина дозозависимо блокировать накопление коллагена, проколлагена I и факторов, стимулирующих фиброгенез, была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. In vitro под влиянием силибинина (Легалон) наблюдали достоверно значимое снижение уровней супероксида O₂ и оксида азота в культуре активированных купферовских клеток крыс [17]. В этом же исследовании обработка активированных купферовских клеток сопровождалась достоверным снижением провоспалительных субстанций: ПГЕ₂, лейкотриена В₄, а также ФНО-α. Эти данные свидетельствуют о том, что Легалон действует на самых ранних стадиях фиброгенеза, препятствуя запуску каскада процесса коллагенообразования. Кроме этого, in vitro также показано прямое дозозависимое действие силибинина (Легалон) на продолжающийся процесс фиброгенеза: через 2 нед инкубации в культуре наблюдали достоверное снижение пролиферации стеллатных клеток печени и миофибробластов [17].

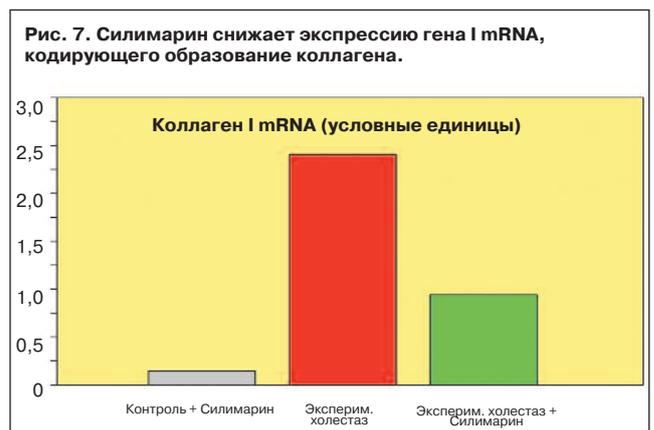
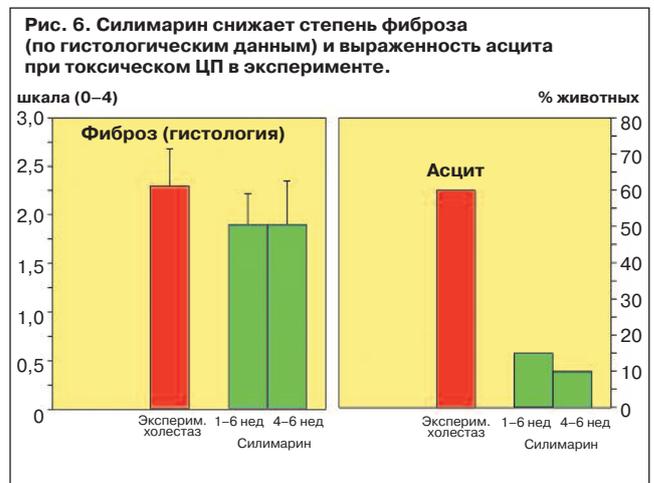
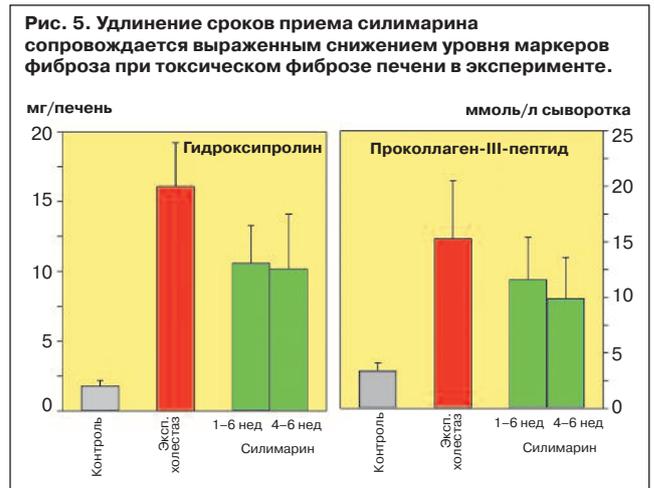
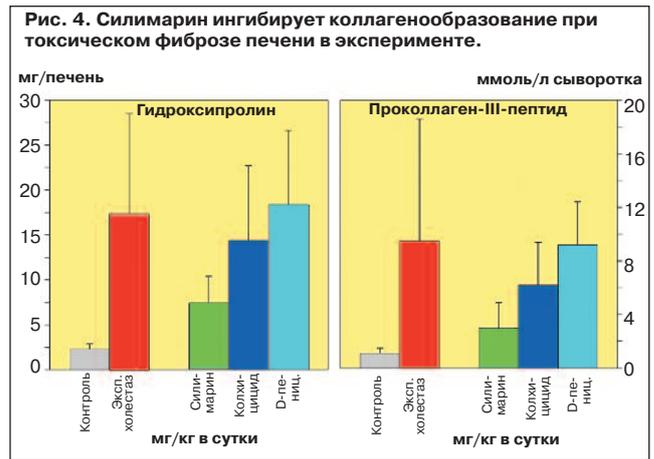
Антифибротическое действие Легалона in vivo убедительно доказано в экспериментальном исследовании Z.Schurran и соавт. [53]. Крысам с экспериментальной моделью фиброза, индуцированной диметилнитрозамином, вводили внутрь Легалон, колхицин и Д-пеницилламин в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 4–6 нед. Показано, что применение Легалона сопровождается достоверным ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой снижением уровней таких маркеров фиброза, как гидроксипролин и проколлаген-III-пептид (рис. 4).

Интересно, что удлинение сроков лечения (Voigk и соавт., 1997) приводит к увеличению эффективности антифибротического действия: уровни гидроксипролина и проколлагена-III-пептида через 4–6 нед приема Легалона были достоверно ниже, чем через 1–2 нед (рис. 5). При гистологическом изучении ткани печени подопытных животных, получавших Легалон в сроки от 3 до 6 нед, обнаружено достоверное снижение степени фиброза по шкале Metavir. Кроме этого, применение Легалона сопровождалось достоверным по сравнению с контрольной группой снижением выраженности асцита, эффект препарата усиливался по мере удлинения сроков лечения (рис. 6).

С помощью полимеразной цепной реакции, обеспечивающей высокий уровень доказательности полученных результатов [36], показано, что прием Легалона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 6 нед способствует достоверному ($p < 0,05$) уменьшению в печени степени экспрессии ImRNA-гена, ответственного за синтез коллагена I типа (рис. 7). В печени крыс, подвергавшихся воздействию CCl₄, при использовании силимарина в дозе 50 мг/кг наблюдали достоверное снижение уровня коллагена ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [40].

По результатам международных плацебо-контролируемых исследований, включавших 600 пациентов, в группе больных алкогольным ЦП (независимо от его тяжести по шкале Чайд–Пью), леченных Легалоном, 4-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе плацебо [20].

Антифибротический эффект Легалона был также подтвержден в клиническом исследовании, включающем 998 пациентов с ХЗП разной этиологии (стеатоз печени, стеатогепатит и ЦП разной этиологии), которые в течение 12 нед получали Легалон в дозе 140 мг 2–3 раза в день [48]. При исходно повышенном уровне Р-III-NP у 47% пациентов со стеатозом печени, у 41% – со стеатогепатитом и у 26% – с ЦП через 3 мес лечения Легалоном уровень показателя Р-III-NP нормализовался.



Кроме выраженного антифибротического действия, Легалон оказывает также несколько других воздействий (антиоксидантное, цитопротективное, противовоспалительное), что опосредованно усиливает антифибротическое действие препарата, поскольку влияет на основные звенья фиброгенеза.

Антиоксидантный эффект. Легалон является мощным антиоксидантом, так как силибинин в его составе снижает формирование активных форм кислорода путем подавления образования лейкотриенов, в том числе лейкотриена В₄ в 5-липоксигеназном пути, предотвращает разрушение клеточных мембран свободными радикалами и липооксигеназой и одновременно увеличивает количество физиологического антиоксиданта – глутатиона.

Срок протеолиза свежих накоплений ЭЦМ составляет не менее 6 нед, продолжительность жизни гепатоцита составляет 150–200 дней, в течение 6 мес происходит обновление всех печеночных клеток. Поэтому продолжительность антифибротической терапии Легалоном составляет в среднем 3 мес в случаях, когда удастся ликвидировать или блокировать действие этиологического фактора. В случае продолжающегося воздействия повреждающего этиологического фактора, а также на стадии ЦП рекомендуется длительный прием препарата (6–12 мес и более) [4]. Минимальная эффективная доза Легалона в терапии фиброза составляет 140 мг 3 раза в день.

Исходя из описанных механизмов действия Легалона, показаниями к назначению этого препарата (как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии) являются ХЗП практически любой этиологии, поскольку при ЛХЗП из них развиваются поврежденные гепатоциты, воспаление и активация фиброгенеза: НАЖБП на любой стадии, хронические вирусные гепатиты (В, С, В+D), аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, ПБЦ, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия), дефицит α₁-трипсина, врожденный фиброз, лекарственные поражения печени.

Антиоксидантный, противовоспалительный, антифибротический эффекты Легалона при длительном его применении обеспечивают подавление воспалительно-некротической реакции в печени, тормозят развитие фиброза и снижают риск злокачественной трансформации гепатоцитов при ЦП.

Список использованной литературы

1. Глушников Д.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. и др. Чувствительность и специфичность фибротеста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 1 (Прил. 31): 25.
2. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. 2013.
3. Северов М.В. Обратим ли цирроз печени? *Клин. гепатология.* 2006; 3: 3–9.
4. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека.* 2011; 12: 1–6.
5. Afdhal NH, Nimes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160–74.
6. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. *Pathogenesis and principles of therapy.* *Clin Liver Dis* 2001; 5: 315–34.
7. Al-Mobri H, Murphy T, Lu Y et al. Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 4 (44): 463.
8. Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 3 (4): 575–96.
9. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin. Liver Dis* 2001; 21: 437–51.
10. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443–6.
11. Bhatt RS, Bublely GJ. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7581–82.
12. Biermer M, Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 390–1.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatobepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
14. Cai WM, Tao J, Weng HL et al. Study on the influence factors of the serum fibrosis markers. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2003; 1 (11): 23–5.
15. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273–8.
16. Chen-Hua Liu, Shib-Jer Hsu, Jou-Wei Lin et al. Независимая диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу турбулентности селезеночной артерии. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* 2008; 8: 101–7.

17. Debnlow C, Erhard J, Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Life Sci* 1996; 58: 749–54.
18. Dixon JB, Bhatbal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647–54.
19. Fabris C, Smirne C, Toniutto P et al. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index. *Clin Biochem* 2006; 4 (39): 339–43.
20. Ferenci et al. *J Hepatol* 1989; 9: 105–13.
21. Forms X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986–92.
22. Freedman ND, Curto TM, Morishima C et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (Epub before print). doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04503.
23. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38.
24. Fuchs et al. *Arzneim.-Forsch. Drug Res* 1997; 47: 1383–87.
25. Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P et al. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008; 6 (28): 761–3.
26. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis* 2001; 21: 311–35.
27. Giannini EG, Zaman A, Cepa P et al. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2008; 2 (42): 219–20.
28. Gindy I, Rabman AT, Alim MA et al. Diagnostic potential of serum matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as non-invasive markers of hepatic fibrosis in patients with HCV related chronic liver disease. *Egypt J Immunol* 2003; 1: 27–35.
29. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793–d807.
30. Hartley JL, Brotun RM, Tybulewicz A et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatitis B disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 2 (43): 217–21.
31. Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003; 3: 483–90.
32. Housset C, Guecho J. Hepatic fibrosis: physiopathology and biological diagnosis. *Patbol Biol (Paris)* 1999; 9 (47): 886–94.
33. Huang W, Gong FY. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 11 (22): 1034–6.
34. Imbert-Bismut F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357 (9252): 1069–75.
35. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW et al. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 3 (96): 918–9.
36. Jia et al. *Hepatology* 1998; 28: 546A.
37. Keyur Patel, David R. Nelson, Don C. Rockey et al. Соотношение результатов FIBROSpect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* 2008; 8: 117–23.
38. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010; 116 (2): 506–13.
39. Lindquist JN, Parsons CJ, Stefanovic B, Brenner DA. Regulation of alpha1 (I) collagen messenger RNA decay by interactions with alphaCP at the 3'-untranslated region. *J Biol Chem* 2004; 279: 23822–9.
40. Mourelle et al. *Fundam. Clin Pharmacol* 1989; 3: 183–91.
41. Nyblom H, Bjornsson E, Sim-ren M et al. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006; 7 (26): 840–5.
42. Pares A, Caballeria J, Bruguera M et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2: 33–42.
43. Park GJ, Lin BP, Ngu MC et al. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 4 (15): 386–90.
44. Park JH, Park CK, Kim ES et al. The diagnostic value of serum hyaluronic acid, 7S domain of type IV collagen and AST/ALT ratio as markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and cirrhosis patients. *Taehan Kan Hakboe Chi* 2003; 2 (9): 79–88.
45. Paves S, Svirtilb N, Simonovic J et al. The importance of aminotransferases and platelets count in non-invasive evaluation stages of chronic hepatitis C. *Srp Arb Celok Lek* 2005; 5–6 (133): 262–5.
46. Payer BA, Reiberger T, Rutter K. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV–HCV coinfecting patient. *J Clin Virol* 2010; 49: 131–3.
47. Ramasamy K, Agarwal R. *Cancer Lett* 2008; 269 (2): 352–62.
48. Rockey DC. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 95–107.
49. Rosenberg W, Voelker M, Thiel R et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704–13.
50. Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Biol Res* 2005; 3 (38): 747–53.
51. Schiavon LL, Schiavon JL, Filbo RJ et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007; 2 (46): 307–14.
52. Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: Lost in translation? *J Hepatology* 2012; 56 (Suppl. 1): S56–S74.
53. Schuppan Z. *Allg Med* 1998; 74: 577–84.
54. Seeff LB, Curto TM, Szabo G et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology* 2008; 47: 605–12.
55. Stheth SG, Flamm SL, Gordon FD et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 1 (93): 44–8.
56. Snyder N, Gajula L, Xiao SY et al. APR: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2006; 6 (40): 535–42.
57. Alan R. Plant flavonoids in biology and medicine. *Liss Sonnenbichler Zell* 1986; 319–31.
58. Velussi et al. *J Hepatol* 1997; 26: 871–9.
59. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–26.