УДК 616.36-003.828-092-07-037-08
doi: 10.33149/vkp.2020.03.10

Фиброз печени: патогенез, диагностика, перспективы лечения

Я. С. Циммерман
Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: фиброз печени, диагностика, серологические панели FibroTest и FibroMax, эластография, медикаментозное лечение, антифибротические средства

Давайте посмотрим, что нам известно,
и постараемся как можно лучше это сформулировать.
Нильс Бор (1885–1962)

Дефиниция. Общепринятого определения фиброза печени не существует. Приведем два, по нашему мнению наиболее удачных из них.

1. Фиброз печени — это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток печени, обусловливая их трансформацию в миофибробласты — главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени [26].

2. Фиброз печени — это следствие избыточного накопления в печеночной ткани основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина), являющихся универсальными механизмами прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени и развития септального и перисинусоидального фиброза [6].

Приведенные выше определения достаточно точно отражают сущность понятия «фиброз печени», являющегося важным этапом эволюции хронического гепатита в цирроз печени, во многом определяющего исход заболевания [6, 7, 9, 26, 44].

Фиброз печени, по-видимому, правильнее рассматривать как клинико-морфологический синдром, а не как самостоятельную болезнь (нозологическую форму), так как он встречается при самых разнообразных заболеваниях печени: вирусных и алкогольных хронических гепатитах, аутоиммунном гепатите, первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе печени, болезни Вильсона (гепатоцеребральной дистрофии) и первичном (наследственном) гемохроматозе, синдроме Банти, именуемом также «гепатопортальным (гепатолиенальным) фиброзом», и др. [1, 3, 20, 21, 22, 37, 43, 49].

Понятие и термин «фиброз печени» (hepatic fibrosis) появились сравнительно недавно. Так, например, в руководствах и крупных монографиях, посвященных болезням печени, изданных в конце XX и в начале XXI века, упоминаний о фиброзе печени нет [4, 10, 15, 24]. Не случайно авторы, изучающие эту проблему, рассматривают ее как «новую страницу в клинической гепатологии» [17, 49] и как «краеугольный камень хронической патологии печени» [7, 12].

Фиброз печени характеризуется интенсивным развитием волокнистой соединительной ткани, в состав стромы которой входит 4 тканевые структуры: 1) капсула печени; 2) периваскулярная соединительная ткань; 3) портальные тракты; 4) внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс (extracellular matrix), обладающий способностью быстро изменять свой состав под влиянием различных повреждающих факторов и постоянно взаимодействующий с эндотелиоцитами печени и звездчатыми клетками (liver stellate cells), именуемыми также клетками Ито и липоцитами [27].

Фиброз печени занимает промежуточное положение между хроническим гепатитом и циррозом печени.

Патогенез фиброза печени. Печеночный фиброгенез — это медленно прогрессирующий процесс, длящийся многие годы и даже десятилетия, развивающийся при различных хронических заболеваниях и повторных повреждениях печеночной ткани.

Основную роль в развитии фиброза печени выполняют избыточное накопление основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса и активация звездчатых клеток печени, которые при этом изменяют свою структуру и функции [6]. Существует несколько классов молекул внеклеточного матрикса: коллаген I и III типов и коллаген базальной мембраны IV типа, количество которых при фиброгенезе в печени многократно возрастает, вследствие чего развивается склероз синусоидов и формируются артерио-венозные шунты.

В качестве триггерных механизмов фиброза печени выступают вирусы — возбудители хронических

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:

- Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування
- Міністерства охорони здоров'я України
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

16–18 вересня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

вирусных гепатитов В и С; иммунные и метаболические нарушения в печени; окислительный стресс, протекающий с активацией процесса свободно-радикального окисления липидов; различные гепатотоксины и гипоксия.

Синтез коллагена, матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) происходит в основном в звездчатых клетках печени и (отчасти) в активированных портальных фибробластах, играющих главную роль в развитии фиброза печени. При этом утрачивается депо ретиноидов, а звездчатые клетки печени начинают вырабатывать ингибиторы ММП, которые способны подавлять активность плазминогена.

При печеночном фиброгенезе в звездчатых клетках печени и в портальных фибробластах нарастает синтез коллагена, снижается секреция и активность ММП, активность которых контролируется ТИМП, концентрация которого увеличивается, особенно ТИМП-1.

В активированных клетках Купфера и в пролиферирующих клетках билиарного эпителия образуются потенциально фиброгенные провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) и факторы роста, которые оказывают дополнительное стимулирующее влияние на трансформацию звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [6, 8, 17, 26, 27].

В качестве стимуляторов активности звездчатых клеток печени выступают оксидативный стресс, повышение активности тромбоцитарного фактора роста (PDGF — platelet-derived growth factor) и трансформирующего фактора роста TGFβ_1 (transforming growth factor-β_1), играющего ведущую роль в процессе активации звездчатых клеток печени, приобретающих свойства миофибробластов [6, 8, 17, 26, 27, 30, 36, 42, 48, 51].

В этом процессе принимают также участие оксид азота (NO), эндотелин-1, активность плазминогена и молекул клеточной адгезии. А в качестве маркеров выступают экспрессия гладкомышечного α-актина и увеличение числа рецепторов для различных факторов роста.

При фиброзе печени в пространствах Диссе появляются депозиты фибриллярного матрикса с превалированием коллагена III типа, фибронектина, ламинина, гликопротеинов, протеогликанов и эластина; возрастает продукция фибриллярного коллагена I типа, что сопровождается нарастанием соединительной ткани в печени со стороны портальных трактов вследствие гибели гепатоцитов и/или в результате окислительного стресса [1, 6, 8, 17, 27, 32, 34, 36, 48].

В состав внеклеточного матрикса входят коллаген I и III типов, неколлагеновые гликопротеины, гликозаминогликаны, протеогликаны, которые синтезируются главным образом звездчатыми клетками печени. А в качестве сывороточных маркеров фиброза печени фигурируют проколлаген-III-пептид, ламинин, тенасцин, гиалуронан, а также сывороточный коллаген IV, VI, XVI типов и ТИМП-1 [5, 7, 9, 19, 25–27, 34].

При печеночном фиброгенезе наблюдается типичный каскад (последовательность) изменений: активация звездчатых клеток печени с изменением их фенотипа; окислительный стресс; действие протеаз, активирующих макрофаги печени и эндотелий синусоидов, которые начинают продуцировать биологически активные вещества — провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6); оксид азота (NO); тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующий синтез коллагена; активатор плазминогена; эндотелин-1; сосудисто-эпителиальный фактор роста; тромбин; фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста (TGFβ_1), действие которого опосредуется системой цитоплазматических сигналов, прежде всего SMAD-2 и SMAD-4, способствующих развитию и прогрессированию фиброза печени [17, 19, 26, 48]. При этом происходит трансформация звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [26].

Цирроз печени формируется в результате септального и перисинусоидального фиброза и образования фиброзных септ, представляющих собой васкуляризированные тяжи соединительной ткани. Возможно развитие как порто-портальных, так и порто-центральных септ, нарушающих кровоснабжение печени [6].

Фиброз печени — это обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора (эффективного лечения хронических вирусных гепатитов В и С; аутоиммунного гепатита; алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов, первичного склерозирующего холангита и первичного билиарного цирроза печени и др.).

Контроль за процессом фиброгенеза в печени осуществляют аутокринные и паракринные факторы, а SMAD-7 блокирует передачу сигнала от рецептора TGFβ_1 к структурам ядра звездчатых клеток печени.

В качестве противофиброзных факторов выступают цитокин ИЛ-10, а также интерферон (ИФН) α, ИФНγ и фактор роста гепатоцитов [6, 30].

Молекулы внеклеточного матрикса различных классов, обусловливающие развитие фиброза печени, способствуют в конечном счете формированию цирроза печени, который протекает с прогрессированием септального и перисинусоидального фиброза, формированием порто-портальных и порто-центральных септ и возникновением портовенозных шунтов с последующим появлением портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода и желудка и асцита [6, 21, 22, 26, 30, 40, 43].

А длительная стимуляция пролиферативных процессов в печени создает условия для развития в дальнейшем гепатоцеллюлярной карциномы.

Диагностика фиброза печени

I. Наиболее достоверным (точным) методом распознавания фиброза печени следует считать ее пункционную биопсию с гистологическим исследованием материала биопсий [6, 26, 34].

Принято различать: 1) септальный фиброз и 2) перисинусоидальный фиброз, которые приводят к образованию порто-портальных (внутрипортальных) и фиброзных васкуляризированных септ в печени [35].

При интерпретации результатов биопсии используют шкалу оценки выраженности фиброза

печени — систему METAVIR и/или индекс гистологической активности Klodell [5, 6, 11].

1. Система METAVIR: а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) определяется расширение портальных трактов, но без образования септ (1 балл); в) отмечается расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (2 балла); г) наблюдаются мостовидный фиброз, порто-портальные и порто-центральные септы (3 балла); д) определяется цирроз печени (4 балла).

2. Система Klodell: а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) наблюдается фиброзное расширение портальных трактов (1 балл); в) отмечается расширение портальных трактов с наличием порто-портальных септ (2 балла); г) определяются многочисленные порто-центральные септы, но без цирроза печени (3 балла); д) цирроз печени (4 балла) [11, 26]. Существенных различий и преимуществ в представленных двух системах оценки морфологической выраженности фиброза печени мы не усматриваем.

Однако у метода диагностики фиброза печени путем ее пункционной биопсии имеется три существенных недостатка: 1) это инвазивный метод исследования; 2) это одноразовый метод, с его помощью нельзя наблюдать за динамикой процесса; 3) площадь биопсионного материала очень мала.

II. Существуют многочисленные (прямые и косвенные) неинвазивные сывороточные (лабораторные) маркеры фиброза печени и его инструментальной диагностики. Они более доступны, достаточно информативны (чувствительны) и специфичны и могут использоваться многократно, позволяя оценить эволюцию процесса развития фиброза печени в динамике (на различных этапах его прогрессирования).

1. Наиболее специфичными для прямых сывороточных маркеров фиброза печени считаются методы определения проколлаген-III-пептида, коллагена IV, VI, XVI типов, ММП-2 и ТИМП-1, а также гиалуроновой кислоты — активатора фиброгенеза [2, 6, 7, 13, 14, 17, 26, 35].

В то время как снижение содержания ММП указывает на раннюю стадию фиброза печени, повышенный уровень проколлаген-III-пептида отражает его позднюю стадию [17].

Отдельные авторы рекомендуют использовать полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией с целью определения печеночной экспрессии различных типов коллагена, ММП, ТИМП-1 и оценки их коррекции с уровнями серологических маркеров фиброза печени [26].

Все это — технически сложные по выполнению методы неинвазивной диагностики фиброза печени.

В качестве непрямых серологических маркеров фиброза печени используют: 1) определение уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), отражающих активность процесса цитолиза гепатоцитов, а также их соотношения (АсАТ/АлАТ >1), которое достоверно указывает на стадию фиброза печени; 2) наличие тромбоцитопении, величину протромбинового времени и протромбинового индекса, которые могут служить одним из показателей развития фиброза печени.

Существует панель тестов — FibroTest (производитель BioPredictive, Франция), которая позволяет определять содержание (уровень) в сыворотке крови γ-глутамилтранспептидазы, являющейся одним из признаков фиброза печени, который связан с действием эпидермального фактора роста; общего билирубина (гипербилирубинемия — показатель гепатобилиарной недостаточности); аполипопротеина А1, являющегося составной частью ММП, который ассоциирован с фиброзом печени через α_1-макроглобулин — белок острой фазы, активирующий звездчатые клетки печени, а также гаптоглобин.

При фиброзе печени большинство этих показателей повышается, за исключением гаптоглобина и аполипопротеина А1, уровень которых снижается по мере прогрессирования процесса.

Согласно показателям FibroTest, стадии фиброза печени оценивают следующим образом:

1) 0,75–1,0 (F_4 — 4-я стадия фиброза печени — цирроз печени);

2) 0,73–0,74 ($F_{3-}F_4$); 0,59–0,72 (F_3); 0,49–0,58 (F_2); 0,32–0,48 (F_1–F_2); 0,28–0,31 (F_1); 0,22–0,27 (F_0–F_1); 0–0,21 (F_0) [1, 2, 6, 16, 18, 37, 38, 41].

Еще одна панель — FibroMax (производитель BioPredictive, Франция), которая отражает такие показатели, как α_2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ-глутамилтранспептидаза, АлАТ и АсАТ, общий билирубин, глюкоза крови натощак, триглицериды и общий холестерин [6].

Все перечисленные серологические маркеры фиброза печени могут быть использованы в динамике.

2. Инструментальные методы диагностики фиброза печени направлены на установление таких показателей, как степень эластичности печеночной ткани, стадия фиброза печени, оценка состояния внутрипеченочного кровотока и др.

Ультразвуковое исследование, особенно эндоскопическая ультрасонография, позволяет оценить состояние внутрипеченочного кровотока, но с его помощью нельзя установить наличие в печени фиброзной ткани.

Более информативна допплеровская ультрасонография, которую осуществляют с помощью аппарата фирмы Toshiba «Nemio-SSA, 550A» (Япония) или аппарата «Logic-700MR» с абдоминальным конвексным датчиком с частотой 4 МГц (США), который не только устанавливает скорость кровотока в артериях и венах печени и селезенки, но и позволяет определить допплеровский перфузионный индекс [13, 16, 38]. Так, допплеровский индекс пульсации селезеночной артерии при умеренном и выраженном фиброзе печени равен 64–88% (пороговое значение 0,80–1,22), а при циррозе печени — 74–86% (пороговое значение 1,21–1,51) [8, 13].

Эластографию печени выполняют с помощью соноэластографа, регистрируя скорость проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани на аппарате «Фиброскан» (производитель Echosens,

Франция). В течение 5–7 минут этим методом определяют наличие и степень фиброза печени, регистрируя колебания средней амплитуды и низкой частоты с использованием ультразвукового преобразовательного датчика, создающего упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук на площади 6 см^3, что во много раз больше, чем площадь биоптата [6].

Среднее значение эластичности печеночной ткани в 0–1-й стадиях фиброза печени равно 6,3 кПа; при 2–4-й стадиях — 10,6 кПа; при 5–6-й стадиях — 18,7 кПа, а при циррозе печени — 22,7 кПа [6].

Лечение фиброза печени. Современные возможности антифиброзной терапии при различных хронических заболеваниях печени следует признать весьма скромными. Высокоэффективных препаратов с антифиброзной активностью пока не создано — лечение фиброза печени находится еще в стадии разработки [1, 6, 8, 17, 27, 45, 47].

Среди предложенных для лечения фиброза печени препаратов одни обладают одновременно этиотропным действием (например, противовирусные фармакопрепараты при хронических вирусных гепатитах В и С); другие оказывают прямой или опосредованный эффект (иммуномодулирующий, антиоксидантный, противовоспалительный, детоксицирующий, цитопротекторный и др.) [1, 47].

1. При хроническом вирусном гепатите В используют ИФНα, в том числе рекомбинантный ИФНα-2а, в дозе 5–10 МЕ 3 раза в неделю на протяжении 4–6 месяцев. Препарат обладает не только противовирусным эффектом, но оказывает и противовоспалительное действие, а главное — обладает способностью тормозить активацию звездчатых клеток печени, оказывая прямое антифиброзное воздействие.

ИФНα целесообразно комбинировать с ламивудином — аналогом нуклеозидов, особенно в случаях резистентности к ИФНα, а также при выявлении HBsAg — маркера активной репликации вируса гепатита В. Доза ламивудина — по 100 мг в сутки в течение 50 недель [1, 6, 7, 17].

2. При лечении хронического вирусного гепатита С прием ИФНα комбинируют с рибавирином в дозе 3 МЕ ИФНα 3 раза в неделю и 1000–1200 мг рибавирина. В последнее время рекомендуют использовать в терапии хронического вирусного гепатита С пэгинтерферон-α-2а — это ИФНα, фиксированный на матрице из полиэтиленгликоля: по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю в течение 48 недель [6, 17]. Комбинированная противовирусная терапия при хронических вирусных гепатитах В и С может способствовать регрессии фиброза печени, особенно в начальной стадии процесса.

3. При хроническом алкогольном гепатите необходим прежде всего полный отказ от употребления алкоголя. Из лекарственных средств рекомендуются кортикостероиды: преднизолон или метилпреднизолон (Метипред) в дозе 40 мг в сутки в течение 4 недель. Кортикостероиды не оказывают непосредственного влияния на фиброгенез в печени — их противофиброзное действие основывается на противовоспалительном и цитопротекторном эффектах и торможении синтеза коллагена. Дополнительно может быть назначен колхицин (colchicin); считают, что колхицин способен ингибировать секрецию коллагена и повысить металлопротеазную активность при фиброзе печени. Однако отдельные авторы считают эффективность колхицина сомнительной [6]. Кроме того, у колхицина много побочных эффектов (диарея, тошнота и рвота, угнетение кроветворения). Доза: по 0,5–2 мг в сутки внутрь в течение нескольких дней [6, 17].

4. При лечении аутоиммунного гепатита также используют кортикостероиды, начиная с 60–80 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 30–10 мг в сутки в течение 2–4 лет [23].

5. Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid) обладает опосредованным действием на фиброз печени, прежде всего при первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе печени, а также при стеатогепатитах — алкогольном и неалкогольном [21, 22].

Эффект применения урсодезоксихолевой кислоты (препараты Урсофальк, Урсосан и др.) — гепатопротекторный, антиоксидантный, детоксицирующий, антихолестатический и антифиброзный.

Доза: 12–15 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 недель.

6. В лечении фиброза печени определенный интерес представляет пентоксифиллин ретард (pentoxyphillin), выпускаемый в таблетках (драже) с кишечнорастворимой оболочкой — по 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель, а также — в ампулированном виде для внутривенных инъекций по 100 мг. Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, блокирующим синтез фактора некроза опухоли α, оказывает антифиброзный эффект за счет торможения звездчатых клеток печени [6, 7, 27].

7. Фосфатидилхолин (phosphatidylcholin) — это фосфолипид, выполняющий важную роль в жизнедеятельности гепатоцитов, являясь основным строительным материалом их клеточных мембран. Выпускается в таблетках для приема внутрь — по 450–700 мг в сутки, а также в ампулах для внутривенных инъекций — по 900 мг в сутки в течение 4–6 недель. Он косвенно способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени и стимулирует репаративные процессы в печеночной ткани при ее алкогольном и токсическом поражении, а также при вирусных гепатитах. Побочных эффектов у него нет [7, 40].

8. Особого внимания заслуживает силимарин (silymarin) — это смесь флавоноидов, являющихся экстрактом семян расторопши пятнистой. Активным компонентом силимарина является силибинин (silybum marianum); кроме того, в его состав входят силидианин и силикристин.

Силимарин используют как антифиброзное средство при хронических гепатитах различной этиологии, в том числе при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах.

Стандартизированный (эталонный) препарат силимарина — Легалон (Legalon) обладает антиоксидантным, детоксицирующим, цитопротекторным

действием и, кроме того, тормозит активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты и тем самым задерживает формирование и прогрессирование фиброза печени. Помимо этого Легалону присущ иммуномодулирующий эффект. Особого внимания заслуживает способность Легалона индуцировать апоптоз миофибробластов, а также предупреждать избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса печени, подавлять активность ингибиторов ММП, что способствует повышению протеолитической деградации фиброза печени. Отмечена также способность Легалона подавлять экспрессию проколлагена-α_1 I типа и тканевого ингибитора ММП-1, опосредованных TGFβ_1, а также тормозить активацию клеток Купфера.

Выпускается Легалон в капсулах по 70–140 мг, которые принимают 2–3 раза в сутки в течение 6–12 месяцев [31, 33, 39, 46, 50].

9. Витамин Е — токоферола ацетат (tocopheroli acetas), обладает антиоксидантным и цитопротекторным действием, снижая активность процессов свободно-радикального окисления липидов, способствующих активации звездчатых клеток печени. Рекомендуется при лечении хронических гепатитов различной этиологии и при стеатогепатитах, снижая активность процесса фиброгенеза в печени.

Токоферола ацетат выпускается в капсулах для приема внутрь в виде масляного раствора (5%, 10% и 30%) и принимается по 50–100 мг в сутки в течение 1–2 месяцев. Изредка прибегают к внутримышечным инъекциям токоферола ацетата (в ампулах, содержащих в 1 мл 5%, 10% или 30% раствор препарата — 50, 100 и 300 мг); вливания производят ежедневно или через день [6, 17, 27].

10. Серьезного внимания заслуживает относительно новый препарат — декорин (decorin), который является ингибитором TGFβ_1. Он представляет собой ядерный белковый компонент протеогликана, который ингибирует TGFβ_1 — ведущий пусковой фактор развития фиброза печени, препятствуя тем самым запуску фиброзного каскада и обеспечивая формирование однородных и хорошо организованных тканей [6, 7, 27, 28]. При этом создаются условия для обратного развития фиброза печени, что еще недавно представлялось нереальным [6, 9, 27, 28].

11. Перспективным направлением в поиске эффективных антифиброзных средств считается и индукция «стрессовой релаксации» фиброгенных клеток, которые переходят с синтеза коллагена на синтез ММП, ингибирующих рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и эндотелина-1, являющихся стимуляторами фиброгенных клеток. С этой целью предпринимаются усилия для создания комплекса пептидов и/или их аналогов с лекарственными препаратами, которые обладали бы способностью непосредственно воздействовать на фиброгенные клетки, в частности на циклические пептиды, которые могли бы распознавать и блокировать рецепторы к тромбоцитарному фактору роста, эндотелину-1 и коллагену VI типа [7, 26].

12. В последнее время разрабатываются методы генной терапии фиброза печени, подавляющей активность звездчатых клеток печени и выработку ими белков экстрацеллюлярного матрикса [6].

В связи с проблемой фиброза печени следует также учитывать наличие повышенного риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в стадии цирроза печени при вирусных гепатитах (В и С) и алкогольных поражениях печени с нарушением регенеративных процессов, возникающих при переходе хронического гепатита в цирроз печени.

Литература:

1. Белобородова Э. И., Абдурашитов Р. Ф., Белобородова Е. В. и др. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. *Клин. мед*. 2007. № 9. С. 61–63.
2. Бурневич Э. З., Краснова М. С. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени. *Гепатол. форум*. 2007. № 2. С. 18–22.
3. Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И., Шубина М. Э. Современный взгляд на синдром Банти. *Клин. мед*. 2000. № 6. С. 60–62.
4. Герок В., Блюм Х. Е. (Gerok W., Blum H. E.). Заболевания печени и желчевыделительной системы. Пер. с нем. Москва, 2009.
5. Голованова Е. В., Логинов А. Ф. Фиброз при хронических заболеваниях печени. Возможности антифибротической терапии: учебно-методическое пособие. Москва, 2013.
6. Губергриц Н. Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени. Москва, 2015. С. 29–320.
7. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. *Росс журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2002. № 1. С. 4–9.
8. Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. Фиброз печени. Москва, 2011.
9. Курышева М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. *Русс. мед. журн*. 2010. № 18 (22). С. 3–8.
10. Майер К. П. (Maier K. P.). Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва, 1999.
11. Некрасова Т. П. Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени. *Гепатол. форум*. 2007. № 1. С. 11–13.
12. Ногаллер А. М. Гепатология на рубеже эпох. *Клин. мед*. 2002. № 9. С. 13–17.
13. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Коновалова О. И., Ивашкин В. Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клин. мед*. 2009. № 11. С. 40–45.

14. Павлов Ч. С., Золотаревский В. Б. Диагностика фиброза печени: современное состояние проблемы. *Фиброз печени: симп*. 2004. С. 11–16.
15. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство. 4-е изд. Москва, 2005.
16. Северов М. В., Комолов Ю. Р., Минакова Е. Г., Северова М. М. Допплеровские показатели печеночной гемодинамики в оценке выраженности фиброза печени при ее хронических диффузных заболеваниях. *Клин. фармакол. тер*. 2004. № 13 (1). С. 58–61.
17. Северов М. В., Минакова Е. Г., Макаров А. В. и др. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии. *Клин. фармакол. тер*. 2003. № 12 (1). С. 27–31.
18. Суворов М. В., Минакова Е. Г., Олейникова Е. Б., Северова М. М. Фиброз печени — возможна ли динамическая оценка его развития неинвазивными методами? Научно-практ. конф. Москва — Тула, 2002. С. 266–267.
19. Сюткин В. Е. Современные представления о фиброзе печени. *Гепатол. форум*. 2007. № 2. С. 37.
20. Циммерман Я. С. Гл. 7: Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия: С. 144–158. Гл. 8: Первичный (наследственный) гемохроматоз: С. 159–173. Избранные разделы клинической гастроэнтерологии (болезни пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени). Пермь, 2016.
21. Циммерман Я. С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления. *Клин. мед*. 2015. № 7. С. 5–14.
22. Циммерман Я. С. Первичный склерозирующий холангит: современный взгляд на проблему. *Клин. мед*. 2014. № 1. С. 5–12.
23. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит. *Клин. мед*. 2010. № 3. С. 12–15.
24. Шерлок Ш., Дули Дж. (Sherlock Sh., Dooley J.) Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с англ. Москва, 1999.
25. Шульпекова Ю. О. Фиброгенез и хронические болезни печени. *Фиброз печени: симп.* 2004. С. 4–10.
26. Шуппан Д. (Schuppan D.) Фиброз печени. *Росс. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2001. № 4. С. 72–74.
27. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека*. 2011. № 12. С. 16–22.
28. Ярвинен Т., Руоспати Э. Декориновый фактор: направленная противофиброзная терапия системного действия. *Косметика и медицина*. 2014. № 3. С. 22–25.
29. Albanis E., Friedman S. R. Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles therapy. *Clin. Liver Dis*. 2001. Vol. 5. P. 315–334.
30. Bissel D. M., Maher J. J. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zakim D., Bayer T. D. (eds): *Hepatology: A textbook of liver disease*. 4th ed., Sonders Science, 2003. P. 395–416.
31. Boigk G., Stroedter L., Herbst H., et al. Silymarin retards collagen accumulation inearly and advanced biliary fibrosis secundary in complete bile duct obliteration inrats. *Hepatology*. 1997. Vol. 26. P. 643–649.
32. Correl M. D. Liver fibrosis: the hepatocyte revisited. *Hepatology*. 2007. Vol. 46. P. 1659–1660.
33. Ferenci P., Scherzer T. M., Kerschner H., et al. Silibinin is a potent antiviral agentin patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. P. 1561–1567.
34. Friedman S. L. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. *Semin. Liv. Dis*. 1990. Vol. 10. P. 20–28.
35. Hayasaka A., Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis. *Digestion*. 1998. Vol. 5. P. 381–384.
36. Henderson N. C., Iredale J. A. Liver fibrosis: cellular mechanism of progression and resolution. *Clin. Sci*. 2007. Vol. 112. P. 265–280.
37. Herata M., Arbar S., Heriike N., et al. Noninvasive diagnosis of the degree ofhepatic fibrosis using ultrasonography in patient with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur. J. Clin. Invest*. 2001. Vol. 31, No 6. P. 528–535.
38. Iwao T., Toyonaga A., Oho K., et al. Vabue Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol*. 1997. Vol. 92. P. 1012–1017.
39. Lieber C. S., Leo M. A., Cao O., et al. Silymarin retards the progression of alcogol-induced hepatitis fibrosis in baboons. *J. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 37. P. 336–339.
40. Lieber C. S., Robins S. J. Phosphatidilcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 106. P. 152–159.
41. Oberti F. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997. Vol. 113. P. 1600–1640.
42. Okuno M., Morivaki H., Imai S., et al. Retinoids exacerbata rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGFβ1 in liver stellate cells. *Hepatology*. 1997. Vol. 26. P. 913–916.
43. Pickhardt P., Balfe D. Portal vein calcification and associated biliary stricture inidiopathic portal hypertension (Banti's syndrome). *Abdomin Imag*. 1998. Vol. 23, No 2. P. 180–182.
44. Pinzani M., Romanelli R., Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tall the score. *J. Hepatol*. 2001. Vol. 34. P. 764–767.
45. Rockey D. S. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. Vol. 3. P. 95–107.
46. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver disease. *Drugs*. 2001. Vol. 61. P. 2035–2063.
47. Schuppan D. Hepatic fibrosis — therapeutic strategies. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 385–390.
48. Tanashi Y., Matuzani K., Date M., et al. Differential regulation of TGFβ1-signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology*. 2002. Vol. 35, No 1. P. 49–60.

49. Tran A., Hastier P., Barjoan E. M., et al. Noninvasive prediction of severe fibrosis inpatients alcoholic liver disease. *Clin. Biol*. 2000. Vol. 24. P. 626–630.
50. Wasser S., Ho J., Ang H., et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induces hepatic cirrhosis in rats. *J. Hepatol*. 1998. Vol. 29. P. 760–771.
51. Zeisberg M., Yang C., Martino M., et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchimal transition. *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282. P. 23337–23347.

УДК 616.36-003.828-092-07-037-08
doi: 10.33149/vkp.2020.03.10

RU Фиброз печени: патогенез, диагностика, перспективы лечения

Я. С. Циммерман
Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: фиброз печени, диагностика, серологические панели FibroTest и FibroMax, эластография, медикаментозное лечение, антифибротические средства

В обзоре рассматривается одна из распространенных проблем современной гастроэнтерологии — фиброз печени. Учитывая отсутствие общепринятого определения фиброза печени, сначала приводятся несколько наиболее удачных дефиниций данного клинико-морфологического состояния. Рассмотрены основные факторы, запускающие каскад патологических реакций фиброгенеза (накопление внеклеточного матрикса, активация звездчатых клеток), и перечислены типичные триггеры (вирусные гепатиты В, С, гепатотоксины, окислительный стресс) данного процесса. Подробно раскрыта роль звездчатых клеток в патогенезе фиброза печени. Детально описана диагностика фиброза печени, подчеркнута ключевая роль пункционной биопсии с последующей гистологической оценкой по шкале METAVIR, индексу Klodell. Перечислены существующие недостатки пункционной биопсии печени, представлены преимущества использования серологических тестов для определения степени активности фиброгенеза (панели FibroTest и FibroMax), а также современного визуализирующего исследования, основанного на оценке степени плотности печеночной ткани, — эластографии. Дана сравнительная оценка терапевтических возможностей современных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами. Рассмотрена возможность применения различных гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, фосфатидилхолин, силимарин), кортикостероидов, противовирусных препаратов (интерферон, рибавирин), других медикаментов (витамин Е, колхицин, пентоксифиллин, декорин), генной инженерии с целью торможения активности фиброгенеза в печени. Подчеркнута вероятность злокачественной трансформации фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы печени.

УДК 616.36-003.828-092-07-037-08
doi: 10.33149/vkp.2020.03.10

UA Фіброз печінки: патогенез, діагностика і перспективи лікування

Я. С. Циммерман
Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: фіброз печінки, діагностика, серологічні панелі FibroTest і FibroMax, еластографія, медикаментозне лікування, антифібротичні ліки

В огляді розглядається одна з поширених проблем сучасної гастроентерології — фіброз печінки. З огляду на відсутність загальноприйнятого визначення фіброзу печінки спочатку наводяться кілька найбільш вдалих дефініцій даного клініко-морфологічного стану. Розглянуто основні фактори, що запускають каскад патологічних реакцій фіброгенезу (накопичення позаклітинного матриксу, активація зірчастих клітин), і перераховані типові тригери (вірусні гепатити В, С, гепатотоксини, окиснювальний стрес) даного процесу. Розкрита роль зірчастих клітин у патогенезі фіброзу печінки. Детально описана діагностика фіброзу печінки, підкреслена ключова роль пункції печінки із подальшою гістологічною оцінкою за шкалою METAVIR, індексом Klodell. Перераховані існуючі недоліки пункційної біопсії печінки, представлені переваги використання серологічних тестів для визначення ступеня активності фіброгенезу (панелі FibroTest і FibroMax), а також сучасного візуалізуючого дослідження, заснованого на оцінці ступеня щільності печінкової тканини, — еластографії. Дана порівняльна оцінка терапевтичних можливостей сучасних препаратів, що мають антифібротичні властивості. Розглянута можливість застосування різних гепатопротекторів (урсодезоксихолева кислота, фосфатидилхолін, силімарин), кортикостероїдів, противірусних препаратів (інтерферон, рибавірин), інших медикаментів (вітамін Е, колхіцин, пентоксифілін, декорин), генної інженерії з метою гальмування активності фіброгенезу у печінці. Підкреслена ймовірність злоякісної трансформації фіброзу і розвитку гепатоцелюлярної карциноми печінки.

EN Liver fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment prospects

Ya. S. Tsymmerman
Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: liver fibrosis, diagnosis, FibroTest and FibroMax serological panels, elastography, drug treatment, antifibrotic agents

The review discusses one of the common problems of modern gastroenterology, namely liver fibrosis. Given the lack of a generally accepted definition of liver fibrosis, some of the most successful definitions of this clinical and morphological condition are given first. The main factors triggering a cascade of pathological reactions of fibrogenesis (accumulation of extracellular matrix, stellate cells activation) are considered, and typical triggers (viral hepatitis B, C, hepatotoxins, oxidative stress) of this process are listed. The role of stellate cells in the pathogenesis of liver fibrosis is highlighted. The diagnosis of liver fibrosis is described in detail, the key role of puncture biopsy with subsequent histological assessment according to the METAVIR scale, Klodell index, is emphasized. The existing disadvantages of the liver puncture biopsy are listed, the advantages of using serological tests to determine the degree of fibrogenesis activity (FibroTest and FibroMax panels), as well as modern imaging study based on assessing the degree of density of the liver tissue, namely elastography, are presented. A comparative assessment of the therapeutic capabilities of modern drugs with antifibrotic features is given. The possibility of using various hepatoprotectors (ursodeoxycholic acid, phosphatidylcholine, silymarin), corticosteroids, antiviral drugs (interferon, ribavirin), other medications (vitamin E, colchicine, pentoxifylline, decorin), and genetic engineering to inhibit fibrogen activity was considered. The probability of malignant transformation of fibrosis and the development of hepatocellular liver carcinoma is emphasized.