

Фиброз печени: от теории к практике

 А.Н. Ивкова, И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ

Введение

Большое количество информации, накопленной в результате чисто лабораторного изучения фиброза печени (ФП) за последние 20 лет, в настоящее время позволяет практическим гепатологам разработать терапевтические мероприятия для профилактики и лечения данной патологии. Эта информация отражает не только понимание молекулярных основ развития ФП, но также дает возможность совершенствовать методы диагностики заболеваний печени. Достигнутый прогресс привел к ясному пониманию, что цирроз печени обратим, и к реалистичным ожиданиям, что эффективная антифиброзная терапия существенно изменит ведение пациентов с заболеваниями печени и обеспечит благоприятный прогноз даже при развившемся циррозе печени.

В результате клиницисты могут рассматривать ФП в новом свете — как клиническую проблему, поддающуюся определенным диагностическим исследованиям и лечению, которые являются независимыми от этиологии. Этот обзор является попыткой осветить самые современные достижения в изучении молекулярно-биологических основ развития ФП и его прогноза при различных болезнях печени с уже известными механизмами развития.

Основные морфофункциональные характеристики фиброза печени

Цирроз печени (ЦП) может быть определен как последняя стадия ФП, в результате которого в печеночной паренхиме происходит формирование узелковых структур и тем самым нарушается функция

печени. Это определение подразумевает, что ЦП — явление необратимое, однако на данный момент имеется достаточно доказательств обратимости этого процесса.

Фиброз и цирроз печени являются следствием постоянного действия на паренхиму печени различного рода повреждающих агентов (вирусных, аутоиммунных, лекарственных, холестатических) и одним из исходов нарушений обмена веществ в самих гепатоцитах.

Клинические проявления ЦП варьируют от бессимптомного течения до развернутой клинической картины. Примерно у 40% пациентов ЦП в течение многих лет протекает бессимптомно, но болезнь неизбежно прогрессирует и завершается появлением осложнений, таких как асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и энцефалопатия. При бессимптомном течении ЦП нередко диагностируют при рутинных обследованиях или на аутопсии. Для постановки точного диагноза требуется биопсия печени.

ЦП страдают миллионы людей во всем мире, у большинства из которых в анамнезе имеется хронический вирусный гепатит или алкогольное поражение печени. В США распространенность ЦП составляет 360 случаев на 100 тыс. населения, и это главная причина неонкологической смерти среди заболеваний системы пищеварения (приблизительно 30 тыс. летальных исходов в год). Кроме того, 10 тыс. смертей приходится на рак печени, возникающий преимущественно как результат ЦП.

На ранних стадиях развития ФП не отмечается практически никаких клинических проявлений, и лишь морфологическое

исследование биоптата печени позволяет обнаружить признаки начинающихся структурных изменений, выражающихся в чрезмерном накоплении внеклеточного матрикса (ВКМ). Молекулярный состав измененной соединительной ткани при ЦП примерно одинаков независимо от этиологии процесса и является результатом чрезмерного накопления ВКМ. Молекулы ВКМ могут объединяться в большие молекулярные образования: коллагены, неколлагеновые гликопротеиды, глюкозаминогликаны, протеогликаны и эластин.

Накопление коллагена является важной частью развития фиброза, так как коллаген является основным компонентом, формирующим механический каркас. В норме избыточного накопления коллагена не происходит из-за постоянного протеолиза, осуществляемого специфическими белками, которые регулируют формирование ВКМ. Из 20 различных типов коллагена, имеющих определенную функцию и специфическую локализацию, более 10 найдено в печени. За формирование фибрилл отвечает коллаген I и III типа, а также коллаген IV типа, формирующие базальную мембрану клеток. Коллаген формирует каркас фиброзных септ и провоцирует перисинусоидальный фиброз (капилляризация), который приводит к портальной гипертензии и ослабляет обмен между синусоидальной кровью и гепатоцитами. К тому же, длительная стимуляция эпителиальной пролиферации в аномальной среде ВКМ (регенеративные узелки) предрасполагает к развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Многочисленные повреждающие агенты запускают процесс образования фибрина (являются триггерами фиброгенеза) или чрезмерного синтеза и накопления ВКМ. При острых заболеваниях, таких как вирусные гепатиты, фиброгенез контролируется и уравнивается фибролизом. В случае повторяющихся повреждений процессы фиброгенеза начинают превалировать, и конечным результатом становится ФП (см.

рис. 1 на цветной вкладке). Изменения субэндотелиального пространства Диссе и синусоидов возникают в ответ на повреждение печени, включая изменения клеточного ответа и состава ВКМ. Активация звездчатых клеток приводит к накоплению соединительного матрикса, что, в свою очередь, влечет потерю микроворсинок гепатоцитами и синусоидальных эндотелиальных пространств, ухудшая печеночную функцию. Активация купферовских клеток вызывает повреждение печеночных клеток и паракринную активацию звездчатых клеток.

Фиброгенез характеризуется индукцией синтеза коллагена и угнетением ВКМ-деградирующих ферментов (матриксные металлопротеиназы – ММП), повышением уровня физиологических ингибиторов ММП и тканевых ингибиторов ММП (ТИМП). Среди четырех известных ТИМП универсальным и наиболее важным является ТИМП-1. Важно, что коллаген (наряду с ММП и ТИМП) в основном продуцируется самими же фиброзными клетками, т.е. синтез активируется клетками Ито и портальными, перивенулярными миофибробластами (МФ). Активация клеток Купфера или пролиферация клеток желчных протоков, наряду с клетками Ито и МФ, служит основным источником фиброгенных цитокинов и факторов роста (см. рис. 2 на цветной вкладке). Следовательно, активированные клетки Ито и МФ, а также клетки Купфера и клетки желчных протоков являются мишенями для антифиброзной терапии.

Следующая за повреждением печени активация звездчатых клеток провоцируется радикалами кислорода, факторами роста и воспалительными цитокинами, которые продуцируют гепатоциты, клетки Купфера, лейкоциты, тромбоциты и эндотелиальные клетки синусоидов. Этот процесс заканчивается переходом звездчатых клеток, богатых витамином А, в миофибробласты, обладающие пролиферативными, фиброгенными и контрактильными свойствами. Ак-

тивированные звездчатые клетки или миофибробластоподобные клетки лишены витамина А, имеют неровный эндоплазматический ретикулум и рельефный комплекс Гольджи. Главные изменения их фенотипа включают пролиферацию, фиброгенез, хемотаксис, сократимость, потерю витамина А, лейкоцитарную хемотракцию, выброс цитокинов, деградацию матрикса. Судьба активированных в момент повреждения печени звездчатых клеток включает избирательный выбор апоптоза и/или возвращение к исходному фенотипу.

Методы диагностики ФП

В развитии ФП можно условно выделить 3 типа: быстро прогрессирующий – развивающийся за срок менее 10 лет, средний – 30–35 лет и медленно прогрессирующий – более 35 лет. На данный момент имеется острая необходимость в неинвазивных маркерах ФП по нескольким причинам.

Из миллионов пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), только 25% имеют вероятность развития выраженного фиброза или цирроза печени, с предположительным пиком распространенности в 2010–2015 годах. Ни один из современных лабораторных методов исследования не позволяет выделить группу риска по прогрессированию ФП. Оценка ФП требуется постоянно растущему числу пациентов, а биопсия печени подвергает их потенциальному риску при своей высокой стоимости и неоднозначности интерпретации. Разработка неинвазивных методов диагностики ФП позволила бы контролировать прогрессирование заболевания и эффективность лечения.

Увеличивается число доказательств того, что развивающийся ФП может быть обратимым, поэтому более тщательный и детальный анализ может помочь в лечении данной патологии.

Ожидается, что развитие антифиброзной терапии поставит вопрос о периодическом контроле ответа на терапию с целью

оптимизировать режим лечения, что недостижимо с помощью биопсии печени.

Существующие методы оценки ФП

Биопсия печени все еще является “золотым стандартом”, позволяющим оценить гистологию печени, активность заболевания и ФП. Однако биопсия имеет свои противопоказания и связана с определенным риском и осложнениями. Ошибки в результатах биопсии связаны с содержанием биопсийного материала, что иногда приводит к неверной интерпретации результатов. Кроме того, биопсия печени предоставляет только статические данные без динамических показателей баланса продукции и деградации матрикса, а значит, не совсем точно отражает патогенетические механизмы.

Для оценки степени ФП с помощью биопсии печени используют шкалы Metavir и Ishak (Knodell).

Шкала Metavir включает пять стадий:

- F0 – норма;
- F1 – портальный фиброз;
- F2 – немногочисленные фиброзные септы;
- F3 – многочисленные септы;
- F4 – цирроз печени.

Шкала Metavir широко используется и не вызывает больших разногласий среди патофизиологов по сравнению со шкалой Ishak, которая состоит из шести стадий и включает оценку фиброза и активности процесса (т.е. воспаления). Большее число стадий предполагает большую тщательность диагностики, но может также создавать трудности в оценке развития фиброза.

Компьютерная морфометрия может использоваться для количественного анализа биопсий со специфическим прокрашиванием соединительной ткани. Но морфометрия не оценивает патогенез фиброза в динамике и подвержена тем же ошибкам, что и шкалы для оценки степени ФП в биоптатах.

Сывороточные маркеры ФП

Возможности существующих методов оценки ФП весьма ограничены. Возможная область применения неинвазивных маркеров ФП включает как исходную оценку состояния печеночной ткани, так и контроль за антивирусной или антифиброзной терапией.

Есть несколько критериев идеального маркера для оценки степени фиброза. Маркер должен быть специфичным для печени, не зависеть от метаболических изменений, быть доступным для определения и минимально изменяться под влиянием билиарной и почечной экскреции. Сывороточные маркеры должны отражать состояние фиброза при различных болезнях печени, коррелировать с матриксным содержанием, быть достаточно чувствительными для выявления различий между стадиями фиброза от хронического гепатита до цирроза печени, отражать реакцию на успешную антифиброзную терапию.

Изменения молекул матрикса или их фрагментов неспецифичны, могут отражать ослабление печеночного клиренса и часто не отражают наличие “немного” ЦП, так как больше коррелируют с воспалением. Множество маркеров не в состоянии подтвердить заболевание печени до последних стадий, потому что ФП протекает бессимптомно на протяжении десятилетий, а также не могут выявить различий между стадиями фиброза. Пока ни один отдельно взятый маркер не соответствует всем критериям в полном объеме, чтобы использовать его в рутинных исследованиях.

Отдельные маркеры часто коррелируют с ФП в больших группах пациентов, но недостаточно оценивают степень фиброза у отдельного индивидуума, особенно при исследовании в динамике. Однако недавние испытания нескольких маркеров сыворотки крови обещают большую вероятность успеха в различении стадий фиброза. Данные исследования направлены на измерение продуктов “поломки” ВКМ, включая:

гликопротеины, в том числе антитела к гиалуриновой кислоте (ГК), ламинин или ундулин (IV тип коллагена);

пропептиды от молекул ВКМ, полученные путем расщепления на менее крупные фрагменты (например, пропептиды коллагена типа I, III и IV);

ферменты, вовлеченные в синтез ВКМ (лизилоксидаза, пролилоксидаза, лизилгидроксилаза).

Совместными усилиями европейских организаций, проводящих мультицентровые исследования в Европе, и коммерческих диагностических компаний разрабатываются группы маркеров ФП, которые включают: проколлаген 3 пептид, коллаген VI, тенаascin (неколлагеновый гликопротеид), ундулин, коллаген XIV, ламинин P1, гиалуриновую кислоту, ТИМП-1 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-1), ММП-2 и коллаген IV типа. Самыми чувствительными маркерами фиброгенеза считаются гиалуриновая кислота, ламинин, проколлаген IV типа. Коллаген IV типа является составной частью базальной мембраны, и ФП ассоциирован с его увеличением. По-видимому, комплексное изучение низкомолекулярных компонентов ВКМ может достоверно показать различия между ранними и последними стадиями ФП, но не между большим количеством промежуточных стадий.

В США в 2003 г. зарегистрирован тест на определение уровня ГК в сыворотке крови. ГК – полисахарид, продуцируемый преимущественно фибробластами, входящий в структуру ВКМ. Нормальный уровень ГК в сыворотке составляет менее 129 нг/мл, при гепатитах – более 160 нг/мл, при ЦП – более 250 нг/мл. Как и любой сывороточный маркер, тест с ГК обладает меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с биопсией печени.

Другие неинвазивные маркеры

“Фибротест”, предложенный T. Poynard et al., хорошо коррелирует со стадией ФП у

пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Этот индекс включает такие маркеры, как:

α_2 -макроглобулин (отображает активацию звездчатых клеток, ингибитор катаболизма матричных протеинов, усиливает фиброзный процесс);

гаптоглобин (обратно пропорционален уровню фиброза);

аполипопротеин А1 (ассоциирован с фиброзом);

гаммаглутамилтранспептидаза (ассоциирована с фактором роста гепатоцитов);

билирубин (ассоциирован с фактором роста гепатоцитов).

Формула для подсчета данного индекса не была специфичной, но, тем не менее, может использоваться.

Другой тест – FIBROSpect – предложен Prometheus Labs (США) и включает такие маркеры, как:

ГК (отражает функцию эндотелиальных клеток синусоидов);

α_2 -макроглобулин (отображает активацию звездчатых клеток, ингибитор катаболизма матричных протеинов, усиливает фиброзный процесс);

ТИМП-1.

Данных о специфичности и чувствительности этого теста пока нет.

Потенциальные маркеры ФП

Японскими учеными предпринимаются попытки применить для диагностики ФП соноэластограф. Этот аппарат регистрирует скорость проведения вибрации низких частот, которая различна в здоровой и поврежденной печеночной ткани.

Терапия ФП

Противофиброзная терапия при хронических заболеваниях печени необходима, но до сих пор не существует точных и доступных методов идентификации ФП, а большинство из антифиброзных агентов находятся на стадии клинических испытаний.

Подходы к терапии ФП

I. Лечение основного заболевания

Лечение вирусных гепатитов

Прекращение приема алкоголя, токсических препаратов

Элиминация железа при болезнях накопления

Эрадикация шистосомоза

Разрешение билиарной обструкции

Реверсия еюноилеального шунта

II. Ослабление воспалительного и иммунного ответа

Интерферон

Урсодезоксихолевая кислота

Глюкокортикостероиды

Антагонисты цитокинов (ИЛ-1, RGD-пептида, тумор-некротический фактор α)

Каптоприл

Малотилат

Блокаторы клеток Купфера (GdCl₃, глицин)

Простагландин E

Лиганды

НОЕ 077, сафиронил

III. Торможение активации клеток Купфера

Антиоксиданты: витамин E, фосфатидилхолин, силимарин, ресвератрол

Цитокины: γ -интерферон, ФРГ

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Ингибиторы гистондиацетилазы

Экстракты трав

Клеточные антагонисты фибронектина

РАПП- γ

IV. Нейтрализация ответа звездчатых клеток

1. Антипролиферативное действие:

Антагонисты рецепторов цитокинов (в том числе ТрФР)

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы липооксигеназы

Симвастатин

Пентоксифиллин

TNP-470

Рапамицин

2. Антифиброгенное действие:

Ингибиторы синтеза коллагена (галофугинон, ингибиторы пропилгидроксилазы)

Ингибиторы ТФР- β (растворимые рецепторы, камостат мезилат, скрыто ассоциированные пептиды, декорин, растворимый маннозо-6-фосфат, ингибиторы АПФ, фактор роста гепатоцитов, ИЛ-10, коллагенпревращающие ингибиторы, релаксин)

3. Анतिकонтрактильное действие:

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Агонисты NO

V. Стимуляция апоптоза звездчатых клеток

Антагонисты интегрин

Глиотоксин

VI. Усиление деградации ВКМ

ТФР- β антагонисты

Релаксин

Контроль за ММП.

Лечение основного заболевания

Наиболее эффективный путь вызвать регресс ФП — воздействие на лежащее в его основе заболевание, среди которых алкоголизм, наследственные гемохроматозы и болезнь Вильсона—Коновалова, вирусные гепатиты, шистосоматоз, механическая обструкция билиарного тракта.

Ослабление воспалительного и иммунного ответа

Множество препаратов обладают противовоспалительной активностью *in vitro* и *in vivo* и могут тормозить активацию клеток Купфера.

Глюкокортикостероиды используются в течение десятилетий для лечения некоторых болезней печени. Их активность проявляется исключительно в противовоспалительном эффекте без прямого антифиброзного воздействия. Оценка опосредованного влияния на ФП затруднительна, поскольку частые побочные эффекты при длительном применении глюкокортикостероидов огра-

ничивают их рутинное назначение большинству больных ФП.

Урсодезоксихолевая кислота не оказывает прямого антифибротического действия, однако благодаря способности стабилизировать мембранные структуры гепатоцитов, доказанной в эксперименте, она оказывает цитопротективное и противовоспалительное действие. В рандомизированных контролируемых исследованиях обнаружено снижение выраженности ФП при первичном билиарном ЦП легкого течения, но отсутствие эффекта при его тяжелых формах. Отмечен клинический эффект урсодезоксихолевой кислоты и при ряде других холестатических заболеваний печени (первичный склерозирующий холангит, семейный внутривнутрипеченочный холестаза, муковисцидоз).

Исследования по структуре и биологическим свойствам интерферонов обнаружили различия в действии как подтипов интерферона- α , так и интерферона- β , и интерферона- γ . Достоверно доказано, что интерфероны- α способны не только полностью подавить вирусы гепатита В и С, но и редуцировать ФП. Ряд экспериментальных работ позволяет предполагать, что интерферон- α обладает прямым противофиброзным действием и поэтому может использоваться и при невирусных заболеваниях, сопровождающихся ФП. Интерферон- γ обладает выраженным противофибротическим действием, препятствуя активации клеток Ито. Применение интерферона- γ в клинических исследованиях ограничено из-за возможного развития хронического гепатита при длительном его назначении и неясных побочных иммуномодулирующих эффектов.

Антагонисты тумор-некротического фактора α могут иметь определенное значение при заболеваниях печени. Их применение при ревматоидном артрите и болезни Крона показало приемлемый уровень безопасности, но эффективность при лечении ФП еще должна быть исследована.

Другие направления по нейтрализации провоспалительного эффекта цитокинов включают антагонисты рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1), эффективность которых была показана на крысах (индуцированное диметилнитрозоамином воспаление печени).

Антагонист RGD-пептида (трипептид Арг-Гли-Асп, входящий в состав белков ВКМ) может ограничивать индуцированное тумор-некротическим фактором α воспаление. Кроме того, растворимые низкомолекулярные RGD-содержащие пептиды являются эффективными индукторами апоптоза: проникая в клетки, они активируют латентную каспазу-3.

Непосредственное торможение активации звездчатых клеток

Привлекательной стратегией является уменьшение трансформации покоящихся липоцитов в активированные миофибробласты, играющее центральную роль в развитии ФП. Большинство практических подходов сводится к уменьшению воздействия активных форм кислорода, являющихся важным стимулом в активации фиброгенеза. Антиоксиданты, включая α -токоферол (витамин Е), подавляют фиброгенез в эксперименте, но не во всех случаях. Другие антиоксиданты также могут уменьшать активацию звездчатых клеток в культуре.

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (РАПП- γ) в звездчатых клетках, и синтетические РАПП- γ лиганды (тиазолидинедионы) угнетают активацию липоцитов. Учитывая их широкое применение при сахарном диабете, заслуживают внимания клинические испытания 2-го и 3-го поколений этих препаратов (препараты 1-го поколения – типа троглитазона – гепатотоксичны).

Лептин, продуцируемый активированными липоцитами, затрагивает не только метаболизм липидов, но также может непосредственно влиять на заживление ран. В эксперименте у животных, имеющих де-

фект лептина, наблюдались менее выраженные явления воспаления и ФП. Исследования механизма действия лептина могут принести пользу в терапии ФП.

Прогресс в понимании регуляции транскрипции дал возможность блокировать активацию звездчатых клеток путем ингибирования гистондиацетилазы – фермента, модифицирующего хроматин для транскрипции гена. Высокоспецифичная гистондиацетилаза имеет большой потенциал для селективного блокирования активации звездчатых клеток, обладая относительно высокой безопасностью и хорошим эффектом.

Оценка эффекта ингибиторов пролилгидролазы (фермента, способствующего включению коллагена во ВКМ печени) – НОЕ 77 и сафуронила – показала торможение фиброза на экспериментальных моделях как за счет конкурентного действия, так и торможения активации звездчатых клеток. Клинические исследования пока не проведены.

Современные исследования показали антифиброзную эффективность некоторых флавоноидов, традиционно используемых восточной медициной. Силимарин (*Silybum marianum*) – естественный компонент млечного сока чертополоха, проявивший антифиброзные свойства при экспериментальном ФП. По структуре силимарин относится к группе флавоноидов, куда также входят байкалеин, байкалин, кверцетин. Силимарин обладает антиоксидантными и цитопротективными свойствами, а также может угнетать функции клеток Купфера. Несмотря на эти теоретические предположения, эффект силимарина не был подтвержден в систематическом обзоре 14 исследований, в которых у пациентов с поражением печени изучались гистологическая картина печени, уровни биохимических маркеров и смертность.

Среди препаратов растительного происхождения, длительно применяемых в Азии, в литературе обсуждается роль Sho-saiko-to

и *Salvia miltiorizha* (dan-shen), вероятно, обладающих антиоксидантной активностью, тормозящих активацию звездчатых клеток и влияющих на экспрессию рецепторов ТФР- β (трансформирующий фактор роста β).

γ -Интерферон и фактор роста гепатоцитов ингибируют активацию звездчатых клеток на экспериментальных моделях фиброза у животных. Исследования по применению γ -интерферона при фиброзе легких находятся в процессе разработки, ожидается такой же эффект, как и при ФП.

Y-27632 – ингибитор Rho-киназы, белка, вовлеченного в активацию клеток Ито. Y-27632 ингибирует депозицию коллагена и уменьшает содержание гидроксипролина в печени, снижает уровень гиалуриновой кислоты в сыворотке крови на моделях ФП у крыс.

Нейтрализация ответа звездчатых клеток

Антипролиферативное действие

Значительные успехи, достигнутые в биологии факторов роста, привели к получению антагонистов цитокинов и их рецепторов, что может быть использовано в лечении ФП.

В частности, многие пролиферативные цитокины, включая ТрФР (тромбоцитарный фактор роста), фибробластный фактор роста и ТФР- α (трансформирующий фактор роста α), проявляют свою активность через тирозинкиназные рецепторы. Уже проходят клинические испытания на других тканях ингибиторы, которые блокируют тирозинкиназную активность и пути передачи сигналов, активируемых этим ферментом. Поскольку внутриклеточные пути передачи этих сигналов хорошо изучены, ингибиторы указанных путей исследуются *in vivo* и в культуре звездчатых клеток, включая ингибиторы γ -линолевой кислоты, липооксигеназы и пути РАПП- γ .

Недавние успехи в разработке безопасного и эффективного низкомолекулярного антагониста тирозинкиназы при лечении

лейкемии и мезенхимальных опухолей указывают на возможность использования его при других заболеваниях, включая ФП. Низкомолекулярные вещества, обладающие антитирозинкиназной активностью, находятся в стадии разработки. Целью их создания является блокирование внутриклеточной передачи сигнала или цитокиновых рецепторов. Один из подобных препаратов – селективный ингибитор Rho-опосредованной локальной адгезии, который может препятствовать развитию экспериментального ФП.

Пентоксифиллин – ингибитор пролиферации звездчатых клеток и синтеза коллагена *in vitro* и на моделях вторичного билиарного фиброза у крыс. Изучается при лечении алкогольных гепатитов у людей.

Амилорид применяется при лечении ИБС и артериальной гипертензии. Он также ингибирует окисление, индуцированное активным обменом NA/H , и пролиферацию липоцитов, что было продемонстрировано при исследовании на крысах.

Фумагиллин TNP-470 (полусинтетический аналог фумагиллина) – мощный ингибитор ангиогенеза, который проходит клинические испытания при лечении солидных опухолей. Фумагиллин тормозит пролиферацию и активацию клеток мезангия, что показано в исследованиях на липоцитах печени крыс.

Рапамицин – иммуносупрессивный препарат, используемый в трансплантации печени. Тормозит пролиферацию звездчатых клеток, тем самым снижая потенциал “фиброзного” ответа у пациентов с заболеваниями печени.

Существуют экспериментальные основания для попытки применить колхицин при лечении ФП. В культурах гепатоцитов и фибробластов колхицин тормозил секрецию коллагена и повышал металлопротеиназную активность. Однако при длительных клинических испытаниях его эффект оказался неопределенным, и большинство

гепатологов считает антифибротический эффект колхицина не доказанным.

Антифиброгенное действие

Очень перспективными представляются исследования по оценке роли ингибиторов ТФР- β – ведущего пускового фактора печеночного фиброгенеза и генной терапии.

ТФР- β антагонисты обладают двойным действием: во-первых, угнетают синтез внеклеточного матрикса, а во-вторых, ускоряют его деградацию. В настоящее время антагонисты ТФР- β находятся в стадии клинических испытаний. Исследования растворимых ТФР- β рецепторов (они связывают активные компоненты ТФР- β и препятствуют запуску фиброзного каскада) на животных и в культуре клеток, а также других средств, нейтрализующих цитокины (включая моноклональные антитела и ингибиторы протеазы), для блокирования ТФР- β активации показали эффективность данных препаратов.

Угнетение активации звездчатых клеток возможно путем воздействия на рецептор маннозо-6-фосфата (инсулиноподобный фактор роста 11). Экспрессия этого рецептора значительно возрастает на поверхности активированных липоцитов.

Антифибротический эффект галофугинона также осуществляется посредством блокирования коллагеновой экспрессии и изучался на множестве моделей тканевого фиброза, включая печеночный.

Точный механизм, лежащий в основе противofiброзного действия фактора роста гепатоцитов (ФРГ), неизвестен, но, возможно, он обладает способностью ингибировать активацию ТФР- β . Фактор роста гепатоцитов угнетает ФП и усиливает регенерацию печени в моделях воспаления печени у животных, увеличивая коллагеназную экспрессию в клетках Ито. Применение его с целью профилактики также показало хороший эффект против некоторых гепатотоксичных препаратов. Испытания на людях ожидаются.

Антиконтрактильное действие

Эндотелиновые рецепторы 1A (E α R) опосредуют процессы сокращения и пролиферации звездчатых клеток и миофибробластов. Эндотелиновые рецепторы 1B (E β R), напротив, индуцируют релаксацию миофибробластов и тормозят их пролиферацию. Следовательно, антагонисты рецепторов к эндотелину А представляют интерес при лечении ФП и портальной гипертензии. Пероральный антагонист E α R – LU35252 имеет бóльшую афинность к E α R, чем к E β R. При применении его в течение 6 нед у мышей аккумуляция коллагена снижалась более чем на 50%. Однако высокие дозы препарата нефротоксичны, возможно, за счет частичного блокирования активности E β R, что требует разработки более селективных антагонистов E α R. Антагонисты эндотелиновых рецепторов являются многообещающими и уже проходят клинические испытания как противofiброзные и как антигипертензивные препараты. Один из этих препаратов, босentan, обладает противofiброзной активностью и редуцирует активацию липоцитов в условиях экспериментального ФП.

Стимуляция апоптоза звездчатых клеток

Внимание ученых сосредоточено на том, как регрессирует ФП, и в частности на судьбе активизированных звездчатых клеток при регрессировании фиброза. Недавние исследования на животных показали, что глиотоксин провоцирует селективный апоптоз звездчатых клеток в культуре и *in vivo*, т.е. ведет к редукции фиброза. Апоптоз может также быть вызван нарушением интегрин-опосредованной адгезии.

Понимание механизмов, ведущих к апоптозу клеток печени, позволит разработать новые методы терапии, в частности уменьшающие избыточную гибель гепатоцитов. Одним из направлений в этой области может служить разработка ингибиторов проксимальных каспаз. Интересные данные были получены в работе, в которой

культура крысиных гепатоцитов подвергалась воздействию активированных ИЛ-2 НК-клеток и экспериментальных ингибиторов каспаз. Подавление активности каспаз предотвращало апоптоз гепатоцитов, но при этом усиливалась их гибель посредством некроза, что указывает на определенный баланс между этими путями элиминации клеток.

Увеличение деградации соединительнотканного матрикса

Увеличение деградации соединительнотканного матрикса возможно путем активации матриксных протеаз (ферменты, тормозящие активацию ингибиторов деградации). Этот компонент лечения очень важен, потому что противofiброзная терапия болезней печени у людей должна вызывать резорбцию существующего матрикса в дополнение к предотвращению депозиции нового матрикса. Как отмечено выше, антагонисты ТФР- β стимулируют деградацию матрикса путем угнетения ТИМП и увеличения активности интерстициальной коллагеназы. Прямая связь ферментов, разрушающих матрикс (на животных моделях ФП), подтвердила тот факт, что матрикс может быть резорбирован; однако еще неизвестно, представляет ли это практический интерес.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) также могут оказывать прямое антифибротическое воздействие на печень, что недавно было продемонстрировано при изучении фиброза почек и сердца. Учитывая их безопасность и положительный эффект на животных, следует ожидать вскоре дальнейших исследований. Механизм действия иАПФ основан на ослаблении действия ангиотензина II, который является активатором матриксных металлопротеиназ в активированных клетках Ито. Кроме того, имеются данные, что

иАПФ могут снижать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение

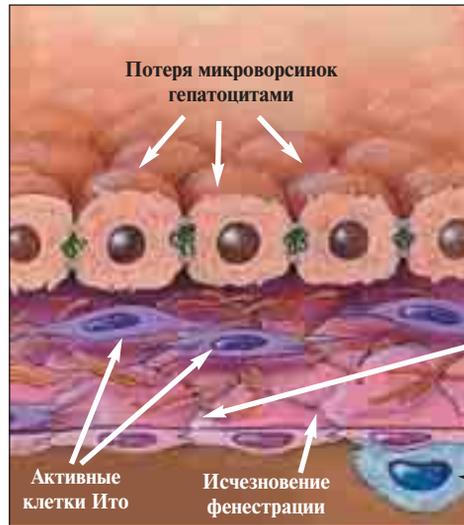
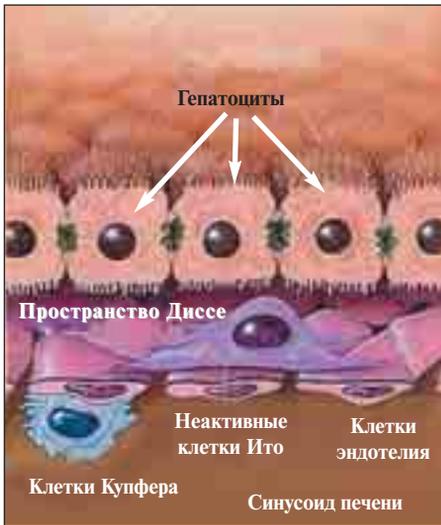
Успехи, достигнутые в области лабораторных методов диагностики и лечения экспериментального ФП, дают надежду на скорое применение в клинических условиях неинвазивных методов диагностики ФП. Важные открытия в генной терапии и разработка цитокиновых ингибиторов принесут пользу в диагностике и терапии ФП, наряду со средствами антифиброзной терапии растительного происхождения.

Рекомендуемая литература

- Arthur M.J. Pathogenesis, experimental manipulation and treatment of liver fibrosis // *Exp. Nephrol.* 1995. V. 3. P. 90–95.
- Bataller R., Brenner D.A. Stellate cells as a target for treatment of liver fibrosis // *Semin Liver Dis.* 2001. V. 21. P. 437–452.
- Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy // *Tumour Biol.* 2002. V. 23. № 6. P. 348–356.
- Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis, The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet.* 1997. V. 349. P. 825–832.
- Rosenberg W., Burt A., Becka M. et al. Automated assays of serum markers of liver fibrosis predict histologic hepatic fibrosis // *Hepatology.* 2000. V. 32. P. 183A.
- The Hepatic Stellate Cell. *Semin Liver Dis.* / Ed. by Friedman S.L. N.Y.: Thieme, 2001. P. 307–452.
- Yoshiji H., Kuriyama S., Fukui H. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor // *Tumour Biol.* 2002. V. 23. № 6. P. 348–356.

Здоровая печеночная ткань

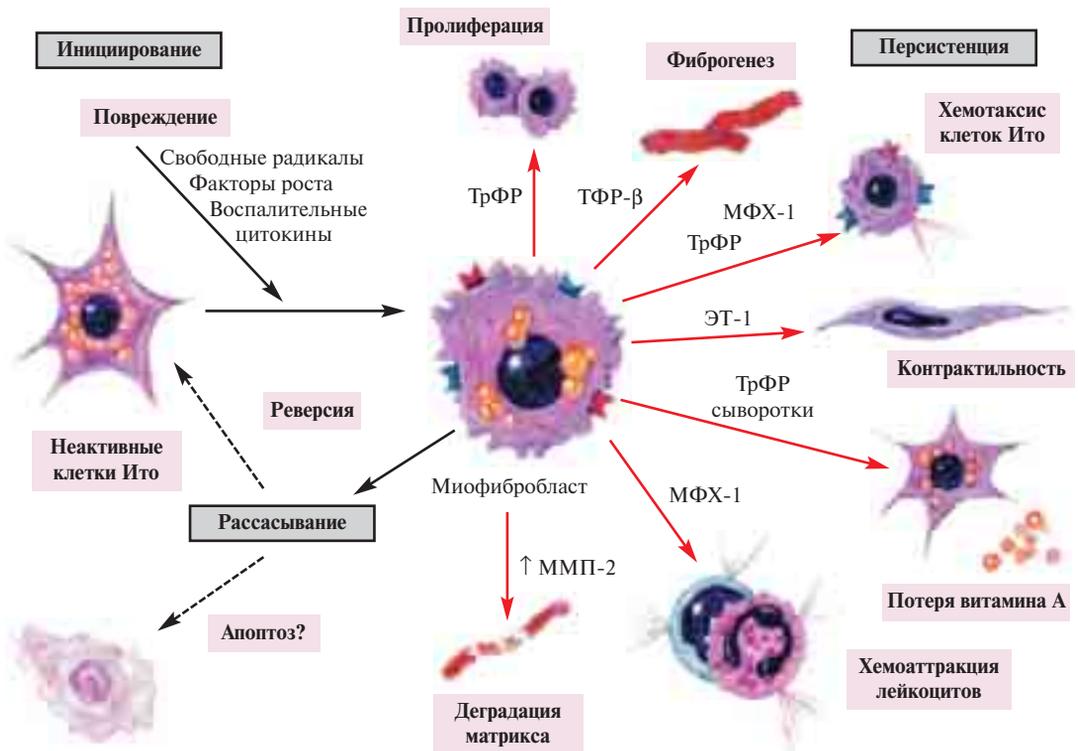
Поврежденная печеночная ткань



Депозиция матрикса
Активные клетки Купфера

К статье А.Н. Ивковой и др. “Фиброз печени: от теории к практике”.

Рис. 1. Перестройка клеток и ВКМ при ФП (пояснения в тексте). (По Friedman S.L. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 2247.)



К статье А.Н. Ивковой и др. “Фиброз печени: от теории к практике”.

Рис. 2. Фенотипические особенности активации звездчатых клеток печени в момент повреждения печеночной ткани и разрешения. ЭТ-1 – эндотелин 1; МФХ-1 – моноцитарный фактор хемотаксиса-1; ММП-2 – металлопротеиназа-2; ТрФР – тромбоцитарный фактор роста; ТФР-β – трансформирующий фактор роста β. (The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2000.)