

Формирование фиброза печени. Настоящие и будущие возможности коррекции у детей

К.И. Григорьев

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва,
e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

Сведения об авторе

Григорьев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru, Scopus Author ID: 56848239000

Резюме

Фиброз печени (ФП) — это закономерное следствие практически всех заболеваний печени любой этиологии. Рассматривая патогенез ФП, мы сталкиваемся с рядом стандартных стереотипных процессов, которые разворачиваются в ткани печени. Преимущественно это процессы хронического воспаления, которым противостоят процессы регенерации тканей печени. В основе нарушения равновесия между процессами фиброобразования и регенерации лежит накопление экстрацеллюлярного матрикса. Фиброз печени в своем развитии приводит к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме, а рост заболеваемости наблюдается во всем мире. Хотя это генетически детерминированный процесс, но модифицируемые факторы играют важную роль в прогрессировании данного заболевания. Современные данные свидетельствуют о возможности обратимого фиброза печени. Понимание молекулярных механизмов развития ФП — ключевое направление работы ученых, занимающихся проблемой разработки антифибротической терапии. В статье рассматриваются современные взгляды на лечение/профилактику заболевания и перспективы влияния на процессы фиброобразования печени с акцентом на детский возраст.

Ключевые слова: фиброз печени, неинвазивная диагностика фиброза печени, антифибротическая терапия, дети.

Для цитирования: Григорьев К.И. Формирование фиброза печени. Настоящие и будущие возможности коррекции у детей Медицинская сестра. 2022; 24 (8): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-08-01>

Development of liver fibrosis. Present and future possibilities of correction in children

K.I. Grigoryev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

Information about the author

Grigoryev Konstantin Ivanovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, FDPO, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry

of Health of Russia, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru, Scopus Author ID: 56848239000

Abstract

Liver fibrosis (LF) is a natural consequence of almost all liver diseases of any etiology. Considering the pathogenesis of AF, we are faced with a number of standard stereotypical processes that unfold in the liver tissue. These are mainly processes of chronic inflammation, which are opposed by the processes of regeneration of liver tissues. The basis of the imbalance between the processes of fibrosis and regeneration is the accumulation of the extracellular matrix. Liver fibrosis in its development leads to cirrhosis of the liver, hepatocellular carcinoma, and an increase in the incidence is observed throughout the world. Although this is a genetically determined process, modifiable factors play an important role in the progression of this disease. Current evidence suggests the possibility of reversible liver fibrosis. Understanding the molecular mechanisms of AF development is a key area of work for scientists involved in the development of antifibrotic therapy. The article discusses modern views on the treatment/prevention of the disease and the prospects for influencing the processes of liver fibrosis with an emphasis on childhood.

Key words: liver fibrosis, non-invasive diagnostics of liver fibrosis, antifibrotic therapy, children.

For citation: Grigoryev K.I. Development of liver fibrosis. Present and future possibilities of correction in children. *Meditinskaya sestra* (The Nurse). 2022; 24 (8): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-08-01>

Фиброз печени (ФП) — динамический процесс избыточного роста в печени соединительной ткани, который развивается в ответ на повреждение печеночной паренхимы при многих хронических заболеваниях печени. Хотя фундаментальные исследования ФП значительно продвинулись вперед, чувствительные и специфические биомаркеры в качестве неинвазивных диагностических инструментов и, особенно, эффективные антифибротные агенты еще не разработаны [1].

На ранних стадиях заболевания ФП вполне устраним: ликвидация причинно-значимого агента способно привести к регрессу фиброобразования. Выраженный ФП уже труднее поддается обратному развитию [2]. При сохранении и персистенции повреждающего фактора регенерация печеночной ткани нарушается, что обуславливает прогрессирование ФП вплоть до цирроза и трансформации в терминальную стадию заболевания с соответствующими осложнениями.

Проблема ФП актуальна в глобальном значении, возможностью переходить в цирроз печени (ЦП) всегда несет исключительную угрозу жизни. В связи с этим мы считаем необходимым познакомить широкую аудиторию медицинских сестер с последними достижениями гепатологии в этом направлении, особенно что касается детей.

Речь прежде всего о фиброзе. К фиброзу приводит хроническое воспаление в гепатоцитах, которое может быть вызвано вирусными гепатитами (В, С, D), цитомегаловирусами и вирусами Эпштейн-Барр, аутоиммунными нарушениями, нарушениями жирового и углеводного обмена, токсическим действием алкоголя и другими заболеваниями печени. Частой причиной развития ФП считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которой страдают по данным широкомасштабного многоцентрового отечественного исследования DIREG2 37,3% взрослого населения РФ и до 30% детей [3]. Заболевание начинается со стадии стеатоза — так называемого «ожирения печени». В последствии к жировой дистрофии печени, то есть стеатозу, присоединяется воспаление, что и приводит в дальнейшем к замещению гепатоцитов соединительной тканью и формированию фиброза - патологическому процессу заживления, возникающему в результате активации звездчатых клеток печени (ЗКП) и образования из активированных ЗКП миофибробластов.

Что касается ЦП, то независимо от причины, заболевание развивается одинаково: из-за образования на месте разрушенных гепатоцитов узлов, так называемых ложных долек, нарушается дольковое строение печени. Диффузный процесс узелковой трансформации паренхимы печени сопровождается формированием фиброзных септ, соединяющих портальную систему с системой печеночных вен. При ЦП могут наблюдаться все разновидности фиброза: перигепатоцеллюлярный, центрлобулярный, портальный и перипортальный, мультилобулярный, мостовидный, перивенулярный и др. Преобладание того или другого вида фиброза лишь в некоторой степени определяется этиологическим фактором, лежащим в его основе. ЦП - фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы, получается и фиброз тоже. Лечение ЦП у детей/взрослых требует больших материальных затрат. Необходимо лечение как основного заболевания, приведшего к развитию ЦП (противовирусные препараты при наличии в крови маркеров активной репликации вирусов, иммуносупрессия при аутоиммунных процессах, Д-пеницилламин при болезни Вильсона-Коновалова, хелатная терапия при гемохроматозе и т.д.), но и интенсивная терапия, направленная на устранение осложнений: остановка кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, купирование спонтанного бактериального перитонита и др. В случаях неэффективности лечения и прогрессировании заболевания проводится трансплантация печени [4].

Патогенез. Точный ход фиброгенеза печени все еще в значительной степени не ясен из-за отсутствия понимания функциональной гетерогенности активиро-

ванных гемопоэтических стволовых клеток (HSCs*) во время повреждения печени. Избыточная продукция и накопление компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в ответ на повреждение приводит к формированию функциональной недостаточности органа.

Звездчатые клетки печени (ЗКП) - главные предшественники миофибробластов, они являются основными продуцентами белков ЭЦМ в процессе фиброгенеза. Пул миофибробластов дополнительно образуют портальные фибробласты, источник происхождения которых - гепатоциты. Вклад различных типов клеток в пул миофибробластов может быть обусловлен разной этиологией ФП. К. Iwaisako и соавт. [5] провели исследование с использованием фенотипического анализа для идентификации двух коллаген-продуцирующих клеточных популяций: витамин А-позитивных ЗКП и витамин А-негативных портальных фибробластов. При гепатотоксин-индуцированном фиброзе миофибробласты дифференцируются из ЗКП. На ранней стадии холестатических заболеваний печени главным источником пула миофибробластов служат портальные фибробласты.

Активированные миофибробласты. В нормальных тканях миофибробласты отсутствуют. Понимание источника появления активированных миофибробластов необходимо для разработки лекарств их подавления и терапии фиброгенеза. Миофибробласты активируются в ответ на повреждение ткани для восстановления целостности ткани путем образования рубца, который в последующем должен редуцироваться. Миофибробласты выполняют решающую роль в формировании фиброза, что особенно ярко прослеживается в процессе восстановления глаза. Причем, хотя глаз является необычным органом, глазные миофибробласты ведут себя также, как их собратья в других органах [6].

Из-за способности миофибробластов восстанавливаться, но не регенерировать, накопление рубцовой ткани всегда связано со снижением функции органа. Миофибробласты исчезают после успешного восстановления ткани, а их утилизация происходит в результате апоптоза или инактивации. При хроническом воспалении или механическом стрессе возникает стойкая активация миофибробластов. Результат — чрезмерное накопление жестких коллагеновых контрактур, т.е. фибрирование тканей.

Источники миофибробластов при ФП: эпителиальные, мезенхимальные, стромальные, мезотелиальные клетки, фиброциты, ЗКП и портальные фибробласты. Происхождение миофибробластов зависит от типа и характера поврежденной ткани.

Миофибробласты были открыты более 50 лет назад, но только сейчас возникло понимание основных биологических характеристик их роли [7]. Расшифрованы механизмы как миофибробласты получают энергию; факторы, контролирующие экспрессию α -гладкомышечного актина (α -SMA), влияющие на генез миофибробластов и их дифференцировку от клеток-предшественников; открыты маркеры миофибробластического фенотипа (винкулин, ED-A фибронектин и др.); изучены специфиче-

*HSCs (*hematopoietic stem cells*, гемопоэтические стволовые клетки) - мультипотентные примитивные клетки, которые могут развиваться во все типы клеток крови, включая клетки миелоидного и лимфоидного происхождения.

ские особенности миофибробластов при фиброзных поражениях почек, печени и легких; стромальная реакция на некоторые эпителиальные опухоли. описан процесс ремоделирования соединительной ткани.

Не ясен вклад фиброцитов в популяцию миофибробластов, роль мезотелиальных клеток при внутрипеченочном холестазах и др. [8]. Требуется ответить и на другие важные вопросы: как отличить миофибробласты от других клеток, откуда они берутся, какова молекулярная основа их сократительной активности, как можно остановить ход их продукции и осуществлять контроль?

Конечная цель изучения поведения миофибробластов *in vitro* и *in vivo* – эффективный терапевтический подход к миофибробластозависимым заболеваниям.

Воспалительные цитокины. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) – два основных цитокина, инициирующих активацию и пролиферацию ЗКП [9]. Главные продуценты TGF β – печеночные макрофаги (клетки Купфера), а также сами ЗКП. TGF β поступает из клеток в неактивной форме и в последующем активируется интегрином альфа-V [10]. Процесс сложный: связывание биоактивного TGF β с рецептором TGF β типа II фосфорилирует рецептор TGF β типа I, что, в свою очередь, активирует Smad- и не-Smad пути активации апоптоза. В ЗКП TGF β -опосредованная активация пути Smad2/3 индуцирует продукцию коллагенов I и III типов.

Фиброгенез обусловлен также участием интерлейкинов (IL) – 17, 22 и 33. IL17 продуцируют главным образом Т-хелперы-17, их активация происходит при вирусных гепатитах В и С, аутоиммунном гепатите и алкогольной болезни печени [11]. IL17, являясь провоспалительным и профиброгенным цитокином, активирует NF- κ B* и STAT3** в клетках Купфера и ЗКП. Следствием этого служит повышение уровня коллагена I, α SMA, Е-кадгерина и формирование ФП. В эксперименте было показано, что дефицит IL17A или IL17RA формирует устойчивость к холестазу и токсин-индуцированному ФП [12].

Долгое время считалось, что паренхиматозные эпителиальные клетки (холангиоциты или их печеночные предшественники) становятся миофибробластами. Однако эксперименты по отслеживанию клонов, которые маркируют холангиоциты (K19), гепатоциты (альбумин) или эпителиальные клетки-предшественники (альфа-фетопротеин) отчетливо демонстрировали, что миофибробласты, индуцированные в моделях ФП, исходят не от эпителиальных клеток. То есть никакого эпителиально-мезенхимального перехода нет. Контроль клеточной линии показал, что основными источниками миофибробластов служат мезодермальные мезенхимальные клетки, включая ЗКП. Они не дифференцируются в такие типы эпителиальных клеток, как гепатоциты, холангиоциты и овальные клетки [13].

Основной источник миофибробластов при гепатотоксическом ФП – это ЗКП, портальные фибробласты вносят важный вклад в популяцию миофибробластов при

раннем холестатическом повреждении печени, при повреждении печени мезотелиальные клетки могут дифференцироваться в ЗКП и миофибробласты. Защита слоя мезотелиальных клеток приводит к уменьшению развития фиброзной ткани.

W. Zhang и соавт. [14] в эксперименте в условиях повреждения печени выявили гетерогенность в фиброгенезе печени в отношении ЗКП и идентифицировали 8 субпопуляций ЗКП по данным транскриптомного анализа. Одна из субпопуляций ЗКП экспрессирует высокие уровни генов, регулирующих митоз. Были также продемонстрированы кластеры клеток, представляющие популяции зрелых миофибробластов, происходящих из ЗКП, и демонстрирующих уникальные сократительные свойства. Был обнаружен кластер ЗКП, имеющий решающее значение для регенерации печени, иммунной реакции и ремоделирования сосудов, в котором высоко экспрессируются уникальные профили генов, таких как Rgs5, Angptl6 и Meg3. Все это на фоне того, что гетерогенность ЗКП в поврежденной печени мышей очень похожа на таковую в печени человека с циррозом.

Клиническая картина. При наличии ФП пациенты могут жаловаться (необязательно) на слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье, тошноту, нарушения аппетита. Появление более серьезных симптомов – желтушности кожных покровов и слизистых, сосудистых звездочек (телеангиоэктазии) на коже, возникновение асцита чаще всего указывают на переход болезни в стадию цирроза.

Напомним, что печеночная ткань не имеет нервных окончаний, «печень не болит». Боль возникает только при значительном увеличении органа и растяжении капсулы печени. Если мы говорим о НАЖБП как причине фиброза, то на начальных стадиях заболевания, а именно на стадиях стеатоза и стеатогепатита, специфические жалобы, указывающие на развитие заболевания, в большинстве случаев отсутствуют.

Лабораторные биохимические исследования. По уровню печеночных ферментов аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ) в крови можно судить о выраженности фиброза лишь косвенно. Считается, что уровень АСТ имеет более сильную связь с фиброзом, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ >1 является достоверным показателем выраженной стадии ФП (или ЦП).

Диагностика. Раннюю стадию поражения печени при фиброзе диагностировать трудно, она часто протекает бессимптомно. Начальная стадия характеризуется увеличением размеров печени. В дальнейшем происходит снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Признаком того, что заболевание вышло на стадию цирроза, являются увеличение селезенки, варикозное расширение вен в пищеводе и кровоизлияния из них.

Нозологический диагноз. Безусловные трудности для диагностики представляют метаболические, наследственного характера болезни печени: галактоземия, болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Алажилля, болезнь Гоше

* NF- κ B* – ядерный фактор «каппа-би» – от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – универсальный фактор транскрипции, контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

**STAT3 – один из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста – от англ. signal transducer and activator of transcription 3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который у человека кодируется геном STAT3.

Диагностический алгоритм для выявления и контроля за хроническими заболеваниями печени у детей

Таблица 1.

Table 1.

Diagnostic algorithm for the detection and management of cirrhosis and chronic liver disease in children

Тест-системы	Исследуемые параметры
Кровь	Гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время Реакция Кумбса, группа крови, резус-фактор
Биохимия	Билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза и трансаминазы, гамма-глутамилтрансфераза, альбумин и глобулины 25ОН-витамин D, паратгормон, кальций, фосфор, магний Мочевина, креатинин, глюкоза крови натощак, мочевая кислота, молочная кислота Трансферрин, ферритин, церулоплазмин и медь в сыворотке, содержание меди в моче за 24 ч (для детей старше 3 лет) Гиалуриновая кислота, коллаген IV типа, матриксная металлопротеиназа-2
Иммунология	Маркеры вирусного гепатита (В, С, D, G, TTV), вирусов семейства Herpesviridae, энтеровирусов, токсоплазмоза методами ИФА и ПЦР, α -фетопротеин Иммуноглобулины Серология ВИЧ Определение аутоантител (антиядерные (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антимитохондриальных антител (AMA), LKM1 (антитела к печеночно-почечным микросомам), α 1-AT, церулоплазмина
Генетико-метаболический анализ	Метаболический скрининг (аминокислоты мочи и сыворотки, органические кислоты мочи) Генетические тесты (при подозрении на дефицит α 1-AT, синдром Алажилля и др.) Анализ электролитов пота Тесты мочи и сыворотки на наличие желчных кислот и предшественников кислот (при подозрении на ПСВХ) Исследование костного мозга и посев фибробластов кожи (при подозрении на болезнь накопления гликогена)
При асците	Парацентез (в случае лихорадки или внезапного асцита): Количество клеток, альбумин, общий белок, количество нейтрофилов Амилаза, цитология, ПЦР и культура микобактерий (по показанию) Сывороточный натрий, калий, бикарбонат, хлорид, мочевина и креатинин Экскреция натрия с мочой
Другие	Эндоскопия УЗИ брюшной полости, УЗДГ сосудов печени и портальной системы, по показаниям - КТ или МРТ Морфологическое исследование образцов ткани печени, полученных путем пункционной или интраоперационной биопсии ЭЭГ (при наличии нервно-психических расстройств)

Примечание: α 1-AT - α 1-антитрипсин; ПСВХ - прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; УЗДГ - ультразвуковая доплерография

и др. Требуется выполнение сложных в техническом и методическом отношении диагностических тестов. Тем не менее, усилия оправданы возможностью выхода на целевую патогенетическую терапию. Варианты сложных диагностических находок: тяжелый неонатальный холестаз, неонатальный печеночный синдром, бессимптомная умеренная гиперферментемия у детей раннего возраста. Поздняя диагностика наследственных заболеваний опасна неблагоприятным исходом, когда единственным выходом остается ортотопическая трансплантация печени [15].

Рекомендуется для оценки функции печени, выявления гиперспленизма и причинных факторов, лежащих в основе заболевания печени, целый ряд тест-систем (табл. 1). Аминотрансферазы являются чувствительными индикаторами гепатоцеллюлярных поражений, а АЛТ используется в качестве специфического маркера повреждения гепатоцитов. ЦП в отличие от хронического гепатита характеризуется гипер- γ -глобулинемией, гипопротромбинемией, гипотромбоцитемией, соотношение АСТ/АЛТ превышает единицу. Увеличение протромбинового времени, несмотря на прием витамина К, свидетельствует о нарушении синтеза в печени и декомпенсации гепатоцеллюлярной болезни. Низкий уровень факторов V, VII, XIII или плазминогена характеризуют неудовлетворительный прогноз. (таблица 1)

Инструментальные исследования. Проводят УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы. Помимо увеличения размеров печени, иногда в сочетании с увеличением размеров селезенки, определяют стадию фиброза по шкале МЕТАВИР:

- F0 – здоровая печень, фиброза нет – печень не увеличена, паренхима однородная, низкой эхогенности, сосуды воротной системы не расширены.
- F1 - слабо выраженный фиброз – печень слегка увеличена, паренхима однородная, равномерно или только в перипортальной зоне слабо уплотнена за счет мелкоочаговых структур, сосуды воротной системы не расширены.
- F2 - умеренно выраженный фиброз – печень увеличена, паренхима равномерно или участками уплотнена за счет мелкоочаговых разноплотных структур, контур печени ровный, сосуды воротной системы, как правило, не расширены. В нижних отделах отмечают ослабление ультразвуковых сигналов.
- F3 - выраженный фиброз и F4 цирроз – печень, может быть, не увеличена, контур ее часто неровный, паренхима плотная за счет мелко- и (или) среднеочаговых структур, в основном высокой амплитуды. Плохо визуализируются желчевыводящие протоки среднего калибра, расширенные и плотные междолевые септы. Возможна мозаичная картина из-за участков разной плотности. Воротная и селезеночная вены извиты; могут быть видны коллатерали, часто множественные. При печеночно-клеточной недостаточности - асцит.

УЗ-методика количественного анализа акустической структуры (*Acoustic Structure Quantification - ASQ*) [16].

Цветовое кодирование позволяет визуально оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей паренхимы. Чем гомогеннее ткань печени, тем меньше вариаций на гистограмме и кривой Рэля, выходящих за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени, и наоборот, чем больше вариаций, тем выраженнее фиброз.

Эластометрия (фибросканирование) печени проводится с помощью аппарата FibroScan1 и позволяет судить об эластичности печеночной ткани на различных участках. Относится также к ультразвуковым методам диагностики. Диагностическая точность выше 80% дает возможность рассматривать диагностические панели оценки выраженности фиброза в качестве неинвазивных аналогов биопсии. Процедура занимает около 15 минут, для пациента напоминает УЗИ-диагностику и не имеет никаких ограничений. Результат измерений представлен в виде степени фиброза печени [17].

В отличие от взрослых пациентов, у которых эластография практически заменила инвазивную диагностику для оценки степени воспалительной активности в печени, стадии фиброза и определения показаний к лечению, у детей по-прежнему считается стандартным тестом гистологическое исследование ткани печени. Пункционную биопсию печени для получения биоптата проводят не менее чем из 3 участков с последующим патологическим исследованием.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используются на более поздних стадиях заболевания. Они не являются чувствительными для выявления фиброза печени. С помощью КТ и МРТ оценивают размеры, форму, структуру органа, а также состояние кровотока. Высокой разрешающей способностью обладает спиральная КТ, позволяющая получать трехмерное изображение печени и характеризующаяся низкой лучевой нагрузкой [18].

Лечение. Обратимость фиброза печени у пациентов доказана вполне убедительно. Это открытие вызвало активный поиск антифиброзных препаратов, направленных на подавление накопленных фиброгенных клеток. Кроме того, несомненным противофиброзным действием обладают препараты, обеспечивающих борьбу с первопричиной заболевания.

Так, при вирусных гепатитах противовирусная этиологическая терапия приводит к снижению степени фиброза при условии достижения устойчивого вирусологического ответа у больного. При неалкогольном стеатогепатите важно обеспечить ребенку снижение веса, лечение метаболического синдрома.

Фиброз – это общее следствие разных заболеваний, и лечить поэтому нужно не фиброз, а патологию, которая его вызывает (принцип первичной профилактики). К основным направлениям терапии заболеваний печени, которые останавливают/приостанавливают процесс фиброобразования, относят:

- Устранение действие повреждающего фактора;
- Отмена лекарственных препаратов, обладающих токсическим действием на гепатоциты при лекар-

ственном поражении печени;

- Изменение образа жизни, адекватная физическая нагрузка, снижение массы тела и нормализация углеводного и жирового обмена в случае жирового гепатоза, отказ от алкоголя;
- Специализированная противовирусная терапия в случае вирусных гепатитов для устранения вирусных частиц, повреждающих клетки печени.

Медикаментозная терапия. Актуальны лекарственные препараты, которые применяют при конкретном заболевании, ставшем причиной фиброза. Если при вирусном гепатите есть специализированная лекарственная терапия, то для лекарственной болезни печени ее просто нет. Отменяют «вредный» препарат. При НАЖБП принципиально важно изменить образ жизни, использовать физические и спортивные нагрузки. В то же время есть лекарственные препараты, снижающие «жировую нагрузку» (стеатоз) в печени. Так, эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени, защищая их от токсических воздействий, способствуют замедлению прогрессирования заболевания [19].

Перспективные методы лечения. В ряде современных работ показано, что трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) обладает высокой плеiotропностью* как при фиброзе тканей, так и при раке, и, таким образом, прямое нацеливание на TGF-β может блокировать его защитные противовоспалительные и опухолесупрессивные эффекты. Появляется все больше данных, свидетельствующих об участии длинных некодирующих РНК (днРНК) в вызываемом TGF-β фиброзе тканей и прогрессировании рака с высокой специфичностью к типу клеток и заболеванию, служит идеальной мишенью для терапевтического его использования [20]. В настоящее время заканчивается II фаза клинического исследования фрезолимуаба – человеческого моноклонального антитела, иммуномодулятора, ингибитора изоформы белка TGF-β, показавшего трансляционный потенциал TGF-β-ассоциированных lncRNAs при фиброзе тканей и раке. Его применение ингибирует процесс формирования ФП и снижает риск развития холангиокарциномы.

Выявлена роль ядерного рецептора витамина D (VDR) в модуляции Smad пути передачи сигналов TGFβ. Активация этого рецептора противодействует связыванию Smad с промоторной областью профиброгенных генов в ЗКП. Соответственно, лечение витамином D ослабляет скорость процесса фиброобразования печени, а дефицит фактора витамина D, действует как отрицательный фактор. Это результат экспериментальной работы [11].

Штаммы молочнокислых бактерий (*Lactiplantibacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* и *Weissella cibaria*) могут ослаблять активацию ЗКП, опосредованную профиброгенным цитокином TGF-β, ослаблять передачу сигналов TGF-β, связанную с фиброгенезом печени, индуцировать отложение коллагена, экспрессию других фиброгенных/воспалительных маркеров, аутофагию и апоптотические процессы [21].

Лизофосфатидная кислота (LPA) - липидный медиатор, вырабатываемый в основном активированными

*Плеiotропность - тип наследования, при котором один ген определяет проявление нескольких признаков.

тромбоцитами. LPA и рецептор LPA1 (LPA1R) усиливаются при многих воспалительных состояниях, включая ФП, легочный фиброз и системный склероз. LPA оказывает патофизиологическое воздействие на рецепторы паренхиматозных клеток, а антагонисты LPA1R показали антифиброзный эффект на моделях ФП, фиброза легких и склеродермии [22].

Новая стратегия лечения фиброза печени - подавление образование аутолизосом за счет повышения уровня pH аутосом и лизосом, приводящих к ингибированию активности ЗКП. Для целенаправленного подавления ЗКП китайские авторы разработали стратегию последовательной доставки, основанную на нагруженном ингибитором аутофагии карведилоле (CAR) и модифицированном гиалуроновой кислотой (HA) звездобразном нанозиме Au (Au NS@CAR-HA). В кислой среде фиброза печени CAR-HA может сначала отсоединиться от Au NS@CAR-HA. Затем CAR будет высвобождаться из конъюгации CAR-HA путем разрыва химической связи, который запускается внутриклеточным кислотным потенциалом, тем самым подавляя активность ЗКП аутолизосом за счет регуляции pH для ингибирования аутосом и лизосом. Au NS продемонстрировал повышенную эффективность удаления активных форм кислорода от перекисей водорода и супероксида, что помогло ограничить активность рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом β (PPAR β) и N-концевой киназы c-Jun (JNK), тем самым понизить пролиферацию ЗКП [23]. В отечественной практике коррекция нарушений антиоксидантного статуса осуществляется при помощи внутривенного комбинированного введения Реамберина и Флуимуцила в соответствии с клиническими протоколами терапии спустя 24 и 48 часов от времени поступления в стационар пациентов с ЦП и острой кровопотерей тяжелой степени [24].

Старение печени приводит к изменениям гистоморфологии (стеатоз и фиброз) и функции (синтез белка и выработка энергии), страдают центральные гепатоцеллюлярные процессы (аутофагия**, митохондриальное дыхание и пролиферация гепатоцитов). Модулирование аутофагии, по-видимому, эффективно для улучшения возрастных изменений печени. Многочисленные исследования показали, что стимулирование аутофагии может эффективно снижать накопление липидов в печени [25].

Последние исследования были сосредоточены на индукции аутофагии для уменьшения накопления жира с использованием ресвератрола, трегалозы и каталпола, а также широко известных индукторов аутофагии, таких как рапамицин и карбамазепин. Активация аутофагии удаляет дисфункциональные митохондрии, снижает выработку ЭЦМ, расщепляет избыток липидов и способствует β -окислению в печени со стеатозом. Следовательно, модулирование аутофагии представляется эффективной стратегией для облегчения стеатоза печени и предотвращения развития фиброза. Модуляция аутофагии с помощью фармакологического вмешательства является многообещающей стратегией лечения [26].

Успехи в лечебных технологиях, особенно в хирургии

трансплантации печени, внесли значительный вклад в судьбу таких больных. Дети с диагнозом ФП/ЦП, установленным в первые годы жизни, получили возможность расти и достигать зрелого возраста. Тем не менее, как причина смерти ЦП доминирует у больных с хроническими заболеваниями печени. Из-за нехватки донорских органов человечество нуждается в разработке эффективного антифибротического лекарственного препарата.

Заключение

Фиброз печени, характеризующийся избыточным образованием активных форм кислорода, активацией ЗКП и огромным производством внеклеточного матрикса, может в дальнейшем вызывать ЦП, печеночную недостаточность и рак печени. Долгое время считалось, что фиброз необратим также как и цирроз, сопровождается резким ограничением продолжительности жизни. Однако в настоящее время ФП/ЦП считаются динамическими состояниями, которые можно при адекватном лечении повернуть вспять. Так что лечение начальных стадий ФП имеет принципиальное прогностическое значение. Есть все основания для создания профилактических программ предупреждения развития данного патологического процесса.

Для улучшения долгосрочного прогноза необходима диагностика и регулярный контроль стадии ФП в условиях естественного течения заболевания или на фоне проводимой терапии.

Актуальным остается вопрос отличий в механизмах фиброгенеза при болезнях печени различной этиологии, в частности, вирусных, аутоиммунных и метаболических заболеваниях. Понимание этапов продукции ЭЦМ открывает возможности патогенетической терапии ФП, позволит предотвратить переход фиброза в цирроз [27].

Нужна разработка препаратов антифибротической направленности таргетного действия. Удаление активированных ЗКП из поврежденной печени с помощью ингибиторов аутофагии, проапоптотических агентов и индукторов старения с высоким сродством к активированным ЗКП может стать новой терапевтической стратегией для лечения фиброза печени в ближайшем будущем.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

The author declare no conflict of interest.

The article is not sponsored.

Литература

1. Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления. Педиатрия. 2019; 98 (6): 166–170. doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-166-170.
2. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко и др. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 2: 28–31.
3. Цуканов В. В., Юркина А. С., Ушакова Т. А. и др. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой

*Аутофагия — это процесс рециркуляции эукариотических клеток для деградации дисфункциональных внутриклеточных компонентов и повторного использования основных веществ.

болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 2: 17–27.

4. Потешкина Н.Г., Адзигайтканова С.К. Современные принципы диагностики и лечения осложнений цирроза печени: учебно-методическое пособие. – М., РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2013; 44 с.

5. Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (32): 3297–3305. doi: 10.1073/pnas.1400062111.

6. Hinz B. Myofibroblasts. *Exp. Eye Res.* 2016; 142: 56–70. doi:10.1016/j.exer.2015.07.009

7. Gabbiani G. 50 Years of Myofibroblasts: How the Myofibroblast Concept Evolved. *Methods Mol Biol.* 2021; 2299: 1–5. doi: 10.1007/978-1-0716-1382-5_1

8. Seki E., Brenner D. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (7): 512–518. doi: 10.1002/jhbp.245.

9. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 1038–9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.039

10. Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(118):1960-3. doi: 10.5754/hge11750.

11. Taura K., Miura K., Iwaisako K., et al. Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2010; 51 (3): 1027–1036. doi:10.1002/hep.23368

12. Chu AS, Diaz R, Hui JJ, et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2011; 53 (5): 1685–1695. DOI: 10.1002/hep.24206

13. Lua I, James D, Wang J, et al. Mesodermal mesenchymal cells give rise to myofibroblasts, but not epithelial cells, in mouse liver injury. *Hepatology.* 2014; 60 (1): 311–22. doi: 10.1002/hep.27035

14. Zhang W, Conway SJ, Liu Y, et al. Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury. *Cells.* 2021 Aug 19;10 (8): 21–29. doi: 10.3390/cells10082129.

15. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 171 (11): 4–15. doi:10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15

16. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С., и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона. Российский педиатрический журнал. 2014; 3: 9–14.

17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>

18. Дуда А.К., Окружнов Н.В., Бойко В.А., и др. Фиброз печени: современные принципы диагностики. Актуальная инфектология. 2014; 3 (4): 59–65.

19. Gundermann, K.-J., Gundermann S., Drozdik M., et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and experimental gastroenterology.* 2016; 9:105–17. doi: 10.2147/CEG.S96362

20. Tang PC, Zhang YY, Li JS, et al. LncRNA-Dependent Mechanisms of Transforming Growth Factor- β : From Tissue Fibrosis to Cancer Progression. *Noncoding RNA.* 2022; 8 (3): 36p. doi: 10.3390/ncrna8030036.

21. Kanmani P, Kim H. Probiotics counteract the expression of hepatic profibrotic genes via the attenuation of TGF- β /SMAD

signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *PLoS One,* 2022; 17. :e0262767. DOI: 10.1371/journal.pone.0262767

22. Ohashi T, Yamamoto T. Antifibrotic effect of lysophosphatidic acid receptors LPA1 and LPA3 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin. *Exp. Dermatol.* 2015; 24: 698–702. doi: 10.1111/exd.12752.

23. Lu Q, Zhou Y, Xu M, et al. Sequential delivery for hepatic fibrosis treatment based on carvedilol loaded star-like nanozyme. *J Control Release* 2021; 341: 247–60. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.033

24. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Надыров Э.А., Майоров В.М. Комплексная оценка эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острым кровотечением на фоне цирроза печени. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 4 (1): 68–75. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75>

25. Xu F, Tautenhahn HM, Dirsch O, et al. Modulation of Autophagy: A Novel «Rejuvenation» Strategy for the Aging Liver. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:6611126. doi: 10.1155/2021/6611126

26. Lin X., Han L., Weng J., et al. Rapamycin inhibits proliferation and induces autophagy in human neuroblastoma cells. *Bioscience Reports.* 2018;38(6, article BSR20181822) doi: 10.1042/BSR20181822

27. Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira Th.R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 392–405. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.392

References

1. Kulebina E.A., Surkov A.N. Mechanisms of liver fibrosis formation: current views. *Pediatrics.* 2019; 98 (6): 166–170. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-166-170.

2. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko et al. Relationships of serum markers of fibrosis with changes in the structural and functional state of the liver in children. *Russian Journal of Pediatrics.* 2010; 2: 28–31.

3. Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A. et al. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Novosibirsk (Siberian Federal District): regional data from the open multicenter prospective DIREG 2 study. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2016; 2: 17-27.

4. Poteshkina N.G., Adzhigaitkanova S.K. Modern principles of diagnostics and treatment of liver cirrhosis complications: educational-methodical manual. – Moscow, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 2013; 44 p.

5. Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (32): 3297–3305. doi: 10.1073/pnas.1400062111.

6. Hinz B. Myofibroblasts. *Exp. Eye Res.* 2016; 142: 56–70. doi:10.1016/j.exer.2015.07.009

7. Gabbiani G. 50 Years of Myofibroblasts: How the Myofibroblast Concept Evolved. *Methods Mol Biol.* 2021; 2299: 1-5. doi: 10.1007/978-1-0716-1382-5_1

8. Seki E., Brenner D. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (7): 512–518. doi: 10.1002/jhbp.245.

9. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 1038–9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.039

10. Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(118):1960-3. doi: 10.5754/hge11750.

11. Taura K., Miura K., Iwaisako K., et al. Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2010; 51 (3): 1027–1036. doi:10.1002/hep.23368

12. Chu AS, Diaz R, Hui JJ, et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in

murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2011; 53 (5): 1685-1695. DOI: 10.1002/hep.24206

13. Lua I, James D, Wang J, et al. Mesodermal mesenchymal cells give rise to myofibroblasts, but not epithelial cells, in mouse liver injury. *Hepatology*. 2014; 60 (1): 311-22. doi: 10.1002/hep.27035.

14. Zhang W, Conway SJ, Liu Y, et al. Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury. *Cells*. 2021 Aug 19;10(8): 21-29. doi: 10.3390/cells10082129.

15. Kharitonova L.A., Grigoryev K.I., Zaprudnov A.M. From idea to reality: current progress of pediatric gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 171 (11): 4-15. doi:10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15

16. Ivleva SA, Dvoryakovskaya GM, Chetkina TS, et al. Diagnosis of liver fibrosis in children with Wilson's disease. *The Russian Journal of Pediatrics*. 2014; 3: 9-14.

17. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov CS, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (2): 24-42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>

18. Duda AK, Okruzhnov NV, Boyko VA, et al. Liver fibrosis: modern principles of diagnosis. *Actual infectology*. 2014; 3 (4): 59-65.

19. Gundermann, K.-J., Gundermann S., Drozdik M., et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016; 9:105-17. doi: 10.2147/CEG.S96362.

20. Tang PC, Zhang YY, Li JS, et al. LncRNA-Dependent Mechanisms of Transforming Growth Factor- β : From Tissue Fibrosis

to Cancer Progression. *Noncoding RNA*. 2022; 8 (3): 36p. doi: 10.3390/ncrna8030036.

21. Kanmani P, Kim H. Probiotics counteract the expression of hepatic profibrotic genes via the attenuation of TGF- β /SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *PLoS One*, 2022; 17. e0262767. DOI: 10.1371/journal.pone.0262767

22. Ohashi T, Yamamoto T. Antifibrotic effect of lysophosphatidic acid receptors LPA1 and LPA3 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin. *Exp. Dermatol*. 2015; 24: 698-702. doi: 10.1111/exd.12752.

23. Lu Q, Zhou Y, Xu M, et al. Sequential delivery for hepatic fibrosis treatment based on carvedilol loaded star-like nanozyme. *J Control Release* 2021; 341: 247-60. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.033

24. Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadirov EA, Mayorov VM. Comprehensive evaluation of the effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute bleeding against liver cirrhosis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020; 4 (1): 68-75. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75>

25. Xu F, Tautenhahn HM, Dirsch O, et al. Modulation of Autophagy: A Novel «Rejuvenation» Strategy for the Aging Liver. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:6611126. doi: 10.1155/2021/6611126.

26. Lin X., Han L., Weng J., et al. Rapamycin inhibits proliferation and induces autophagy in human neuroblastoma cells. *Bioscience Reports*. 2018;38(6, статья BSR20181822) doi: 10.1042/BSR20181822.

27. Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira Th.R. Cirrhosis in children and adolescents: Обзор. *World J Hepatol*. 2015; 7(3): 392-405. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.392

ИНФОРМАЦИЯ

Дефицит витамина D: почему он возникает, чем опасен и кто в группе риска



Витамин D – важнейший витамин, с дефицитом которого люди могут столкнуться в любом возрасте. Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют распространение недостаточности витамина D «неинфекционной пандемией», утверждая, что с этим состоянием живет около 1 миллиарда жителей планеты.

Наблюдения показывают, что нехватка витамина D встречается примерно у 40% европейцев. Витаминдефицит не развивается мгновенно, а прогрессирует постепенно, попутно вызывая серьезные проблемы со здоровьем. Среди них – нарушения в работе обмена веществ, снижение иммунитета, влияние на плотность костной ткани.

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов и может быть представлен в разных формах. Самые распространенные из них – холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Они поступают в организм с пищей, а D3 также синтезируется в коже под действием ультрафиолета. Среди продуктов, богатых витамином D – жирная рыба, твердые сыры, яйца, молочные продукты. В продуктах растительного происхождения этот витамин встречается в меньших количествах, чем в животной пище.

Витамин D претерпевает в нашем организме изменения, которые необходимы для его перехода в активную форму: сначала

он превращается в витамин D-25-OH (кальцидиол), концентрацию которого чаще всего определяют в ходе лабораторных анализов, а затем в 1,25- (OH) 2 витамин D (кальцитриол). Именно в форме кальцитриола витамин D выполняет свои основные функции.

«Распространено мнение, что можно просто сбалансированно питаться и таким образом обеспечить себя необходимым количеством витамина D. Однако исследования показывают, что так мы получаем не более 5% нужной нам нормы. Остальное необходимо «добирать» за счет ультрафиолета, а также витаминных добавок, назначать которые должен врач», - говорит Ольга Викторовна Малиновская, руководитель медицинского департамента федеральной сети медицинских лабораторий KDL.

Большинство россиян проживают в регионах, где ультрафиолета, особенно в осенний и зимний периоды, недостаточно. Исследователи выяснили, что с дефицитом витамина D сталкиваются даже жители южных регионов, которые ошибочно уверены, что нехватка витамина им не грозит.

«В группе особого риска развития дефицита витамина D – беременные женщины и те, кто кормит грудью, маленькие дети, вегетарианцы и веганы, люди, страдающие хроническими заболеваниями пищеварительной системы, из-за которых витамин из пищи может плохо всасываться и усваиваться», - поясняет Ольга Викторовна Малиновская.

Обнаружить дефицит витамина D и проблемы, которые мешают его нормальному метаболизму, можно с помощью лабораторного исследования, например, «Комплексного анализа крови на витамины группы D (25-OH D2/ 25-OH D3/ 1,25-OH D3/ 24,25-OH D3», который можно сдать в медицинских офисах KDL. Сдавать анализ нужно натощак, воздерживаясь от приема пищи как минимум в течение 3 часов. За несколько дней до исследования нужно отказаться от приема витаминных добавок.

Результаты исследования должен анализировать врач. Он может назначить терапию, прописать дополнительный прием витамина D.

KDL