

Фиброз печени и некоторые новые подходы к терапии

Ковалева Н.Б.

Кафедра терапии ФПК и ПП УГМА, Екатеринбург

Ключевые слова: фиброз, новые методы лечения

Фиброз - это избыточное развитие соединительной ткани в печени вследствие воздействия множества этиологических факторов: вирусов гепатита (В, С, D), алкоголя, аутоиммунных заболеваний, билиарной обструкции (первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), генетически обусловленных заболеваний: перегрузка железом и медью, дефицитом α_1 -антитрипсина, лекарственным поражением печени (парацетамол, тамоксифен, кордарон и др.), стеатогепатитом и др.

Ведущая или руководящая роль в синтезе соединительной ткани принадлежит звездчатым клеткам (клеткам Ито [1]), находящимся в функциональной связи с гепатоцитами и клетками Купфера, т.е. макрофагами.

В состоянии покоя в клетках Ито находятся капли жира, содержащие витамин А. Они являются депо ретиноидов организма. Кроме того, при отсутствии повреждения печени, клетки Ито секретируют противовоспалительный цитокин - интерлейкин-10.

Повреждение печени активирует звездчатые клетки, они увеличиваются, из них исчезают капли жира, содержащие ретиноиды; в них увеличивается число рецепторов к провоспалительным цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез ткани печени, таким как TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.

При повреждении печени образуются также те цитокины, которые играют главную роль в активации звездчатых клеток:

1. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ);
2. Фактор активации плазминогена (ФП);
3. Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β -1).

Под их воздействием звездчатые клетки начинают сами секретировать трансформирующий фактор роста β -1, который

способствует миграции их в очаги воспаления и выработке внеклеточного матрикса печени.

В норме соединительнотканый матрикс состоит из двух компонентов: внутриклеточного и внеклеточного. В состав внутриклеточного матрикса входят: коллаген IV типа, ламинин, фибронектин и др.

В состав внеклеточного матрикса входит коллаген I и III типов, образующие фибрин, а также протеогликаны, гиалуроновая кислота и другие гликоконъюгаты матрикса.

В случае повреждения печени превалируют процессы образования внеклеточного матрикса над его разрушением, что способствует формированию фиброзного рубца. Звездчатые клетки в норме способны выделять ферменты: матриксные металлопротеиназы и коллагеназы, вызывающие распад внеклеточного матрикса (что уменьшается при их возбуждении).

Таким образом, клетки Ито обладают двояким действием на матриксную ткань: как стимулируют ее развитие, так и вызывают ее деградацию через синтез металлопротеиназ и коллагеназ.

Следующим последствием избыточной активации клеток Ито является превращение их в миофибробласты [1] и те из них, которые расположены по ходу синусоидов приобретают способность к сокращениям вследствие выделения эндотелина-1, что приводит к нарастанию давления в синусоидах и портального давления.

Активация звездчатых клеток под влиянием перечисленных выше этиологических факторов происходит через повышение образования провоспалительных цитокинов [2], которые в свою очередь активируют перекисное окисление липидов в клетке, а липидные перекиси и свободные радикалы также являются раздражителями клеток Ито.

Все эти механизмы приводят к избыточному развитию соединительной ткани, т.е. фиброзу печени.

1. Фиброз нарушает процесс обмена между гепатоцитами и кровью в синусоидах;

Ковалева Нина Борисовна - канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПК и ПП УГМА

2. Приводит к шунтированию крови (сброс ее из приносящих сосудов в печеночные вены);

3. И наконец прогрессированию хронического гепатита и переходу его в цирроз печени;

4. Фиброз способствует нарушению архитектоники печеночной долики за счет отложения в перисинусоидальном пространстве внеклеточного вещества - в основном коллагена, что снижает его проницаемость.

В зависимости от локализации и распространенности различают следующие формы фиброза:

- Веноулярный и перивеноулярный в стенках центральных т.е. печеночных вен, характерен для хронического алкогольного гепатита и хронической сердечно-сосудистой недостаточности;

- Перигепатоцеллюлярный - коллагеновые волокна откладываются между гепатоцитами и синусоидами, что нарушает кровоснабжение гепатоцитов. Перигепатоцеллюлярный фиброз наблюдается при хроническом вирусном гепатите и алкогольной болезни печени;

- Септальный - фиброзные септы образуются на месте мостовидных некрозов: в септах можно видеть сосуды - анастомозы (шунты), по которым кровь из ветвей воротной вены и печеночной артерии поступает в центральные вены в обход активной паренхимы печени, что приводит к развитию тканевой гипоксии и портальной гипертензии (при вирусном и алкогольном гепатите);

- Портальный и перипортальный фиброз - характерный признак хронического гепатита (вирусного, алкогольного, аутоиммунного);

- Перидуктальный фиброз - концентрическое разрастание фиброзной ткани вокруг желчных канальцев (при первичном и вторичном склерозирующем холангите).

- Смешанный - самая частая форма фиброза, при которой в разных соотношениях представлены все основные формы фиброза.

Диагностика

Основное место в диагностике фиброза занимает биопсия печени, оценка которой производится в баллах (их, как правило, 4). Существует оценка фиброза (F либо ГИС - гистологический индекс склероза) по Metavir, Knodell, Desmet и др.:

- фиброз отсутствует - 0 баллов,
- расширение портальных трактов за счет фиброза - 1 балл,
- портопортальные септы одна или больше - 2 балла,
- начальные признаки нарушения долькового строения - 3 балла,
- цирроз - 4 балла.

Кроме того, проводится окраска биоптата на ретикулин и коллаген - для выявления фиброза ткани.

Другой метод диагностики фиброза - это современные методы визуализации печени (УЗИ, КТ, МРТ), хотя четких признаков фиброза данными методами определить не удастся и, скорее, ими можно диагностировать начальные признаки цирроза печени, т.е. признаки портальной гипертензии: расширение диаметра портальной и селезеночной вен, замедление скорости кровотока в них.

Биохимическая диагностика фиброза:

1). Определение содержания коллагена путем измерения содержания оксипролина в печеночных пробах;

2). Определение в крови фибронектина, пептида коллагена III типа.

Тем не менее в диагностике фиброза печени серологические исследования не могут заменить биопсию печени, которая считается золотым стандартом.

Обсуждая вопрос лечения фиброза печени, нас естественно должен интересовать вопрос о существовании механизма, способного привести к регрессу фиброза. Таким патогенетическим механизмом должно быть угнетение жизнедеятельности звездчатых клеток, т.е. индукция апоптоза клеток Ито, как самого главного элемента процесса фиброобразования печени.

Однако, добиться этого эффекта довольно сложно, ибо сами же компоненты соединительной ткани поддерживают выживаемость клеток Ито.

Таким образом, на сегодня лечение фиброза базируется на нивелировании этиологического фактора, если это не генетически обусловленная патология печени, а также воздействие на патогенетические звенья реализации этиологических факторов, т.е. снижение синтеза провоспалительных цитокинов, замедление пероксидации клеток и восстановление оксидативных процессов в клетках печени, воздействие на ферменты, способствующие уменьшению синтеза коллагена.

Наиболее часто в настоящее время необходима рациональная противовирусная терапия. Доказательством эффективности ее является уменьшение степени фиброза при биопсии печени, изучаемой в динамике лечения. В литературе описаны случаи, когда индекс фиброза (F) уменьшался с 3 баллов до 2, 1 и даже до 0 при ликвидации вирусной репликации и воспаления печени. Современные противовирусные препараты, включающие 2 основные группы - интерфероны и синтетические аналоги нуклеозидов - воздействуют антифибротически, снижая уровень провос-

палительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Кроме того, в настоящее время изучается эффективность применения таких рекомбинантных цитокинов, как интерлейкин 12 и интерлейкин 2.

Синтез цитокинов уменьшается при приеме препаратов, содержащих силимарин и силибинин (гепатофальк, гепабене).

Препаратом, являющимся мусорщиком свободных радикалов, является урсодезоксихолевая кислота. В исследовании Holoman (2000 г.) было показано [3], что применение урсосана в дозе 15 мг/кг/с снижает сывороточную концентрацию терминального пептида коллагена III типа матриксных металлопротеиназ и одновременно повышает уровень их тканевых ингибиторов.

Учитывая тот факт, что алкоголь конкурирует с вирусами гепатита по частоте вызываемого фиброза и цирроза печени, а также распространенность алкогольной болезни печени, мне хотелось бы особо остановиться на препарате, который применим как в острой стадии алкоголизации, так и при жировом гепатозе и фиброзе печени в силу многоплановости его терапевтических эффектов. Этот препарат называется метадоксин (метадоксил) и представляет собой ионную пару пиридоксина (вит. В6) и пиролидона карбоксилата.

Пиридоксин - предшественник пиридоксаля, являющегося коферментом печеночного метаболизма углеводов, желчных кислот и аминокислот.

Пиролидон карбоксилат, являясь предшественником глутатиона, восстанавливает его, чем обуславливает дезинтоксикационный и гепатопротективный эффект, а также облегчает синтез АТФ в ткани печени.

Комбинация обоих компонентов метадоксила повышает активность ферментов, расщепляющих этанол (алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, что обуславливает увеличение скорости метаболизации и выведения этанола и ацетальдегида (почти в 1,5 раза), а следовательно уменьшение повреждения гепатоцитов.

Кроме того, в последних работах по изучению эффекта метадоксила, было показано, что он снижает гидроксильную проколлагена, что приводит к уменьшению синтеза коллагена т.е. замедляет развитие фиброза и цирроза печени.

Кроме того, доказан антицитокиновый эффект метадоксила, ибо по данным Гутьерреса-Руиса [4] и др. метадоксил тормозит выделение TNF- α , который в свою очередь предотвращает секрецию других воспалительных и фиброгенных цитокинов, и как следствие этого синтез коллагена и некроз снижаются, а функция печени восстанавливается.

Благотворный эффект метадоксина заключается также в его способности сохранять уровень гликогена и АТФ в печени и мозгу принимающих этанол крыс. Если учесть, что метадоксил уменьшает выраженность симптомов похмельного состояния, способствует регрессу депрессивной симптоматики и снижает патологическое влечение к алкоголю, то в случаях алкогольного поражения печени препарат является безусловно полезным и действует многопланово.

В острых случаях вводится капельно в/в по 300, 600 или 900 мг в физ. растворе 3-7 дней, а затем назначается по 0,5 х 3 раза до еды в течение трех месяцев.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. 1999. гл. 19: 424-7.
2. Диль А.М. Цитокиновая регуляция поражений и восстановления печени. Иммунологический обзор. 2000; 174: 100-71.
3. Holoman J., Ylasa J., Kasar J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatogepatitis. Correlation to morphology and effect of therapy. J Hepatol. 2000; 32: 210.
4. Гутьеррес-Руис М.К., Бусио Л., Корреа А., Соуза В., Эрнанда Э. и др. Метадоксил предотвращает поражения, вызываемые этанолом и ацетальдегидом в гепатоцитах и звездочных клетках печени в лабораторной культуре. Фармакологические исследования. 2001; 44: 431-6.