



С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Современные взгляды на патогенез фиброза печени и возможности его терапии

В обзоре освещены фундаментальные концепции фиброгенеза печени, вытекающие из них терапевтические возможности и перспективы развития антифибротической терапии.

Ключевые слова: фиброз печени, механизмы развития, антифибротическое лечение.

Ответ на хроническое повреждение является универсальным для разных систем органов. Печень может повреждаться большим количеством факторов, включая вирусы гепатита, алкоголь, ожирение, болезни желчевыводящих путей, накопление железа или меди, муковисцидоз и другие факторы и состояния, приводящие к фиброгенезу и последующему циррозу. За последние два десятилетия в понимании биологии и патофизиологии фиброза достигнут большой прогресс. Знание механизмов, лежащих в основе фиброза, позволило выявить несколько возможных путей для новых терапевтических воздействий, а доклинические исследования способствовали получению большого объема информации и разработке новых способов лечения. Хотя эффективность лечения, направленного непосредственно на процессы, лежащие в основе заболевания, включая противовирусную терапию для пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С (HBV и HCV), относительно снижения и/или обратного развития фиброза доказана, специфическая антифибротическая терапия до настоящего времени не разработана.

Фиброгенез: патофизиология

Процесс фиброгенеза

Основным аспектом ответа в виде фиброгенеза является то, что повреждение гепатоцитов стимулирует воспалительный ответ. Различные

повреждающие факторы, включая вирусы гепатитов, метаболические нарушения (в частности метаболический синдром), билиарное повреждение, токсины (включая алкоголь), тяжелые металлы, вызывают целый спектр осложненных и часто взаимосвязанных реакций в печени. Например, вирусный гепатит вызывает активацию Т-клеток с вовлечением других воспалительных клеток, а также воспалительных медиаторов, что приводит к фиброгенному повреждающему ответу. Алкоголь-опосредованное повреждение гепатоцитов вызывает классический воспалительный ответ, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), который приводит к гепатиту и ответу с последующим фиброгенным повреждением. В повреждении играют определенную роль многие типы клеток. Например, прямое или косвенное повреждение эндотелиальных клеток приводит к продукции измененного внеклеточного матрикса, который в свою очередь стимулирует фиброгенез за счет активированных звездчатых клеток [23].

Центральным звеном ответа на повреждение печени является усиление продукции внеклеточного матрикса (фиброгенез). Независимо от причины повреждения печени (и в экспериментальных моделях, и при развивающемся у людей циррозе) повреждение приводит к повышению синтеза внеклеточного матрикса. Процесс фиброгенеза характеризуется повышением количества многих составляющих матрикса, включая интерстициальный коллаген, коллаген базаль-

ной мембраны, протеогликаны, гликопротеины матрикса, такие как ламинин и фибронектин [26]. Специфические изменения состава матрикса очень схожи при всех формах повреждения печени и фиброгенеза печени. Наиболее важными протеинами внеклеточного матрикса являются коллагены (тип I > III > IV), хотя повышение других протеинов матрикса также значительно. Процесс заживления повреждения является динамическим и включает в себя как процесс синтеза и депозиции матрикса, так и процесс его деградации [9]. Эта точка зрения подкрепляется большим количеством публикаций с примерами обратного развития фиброза, диагностированного на экспериментальных моделях [13], в клинике [5] или даже в случае клинически установленного цирроза [16]. В одном из исследований [2] 436 из 651 пациента с вирусным гепатитом В получали ламивудин, а остальные — плацебо. При этом у 7,8% пациентов из группы ламивудина и у 17,7% — из группы плацебо развились гепатоцеллюлярная карцинома, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или они умерли от других осложнений поражения печени ($p = 0,001$). Кроме того, количество баллов по шкале Чайлда-Пью увеличилось у 3,4% пациентов группы ламивудина и у 8,8% — группы плацебо ($p = 0,02$). Таким образом, выраженный фиброз не только обратим, но и ассоциируется с улучшением клинических исходов.

Звездчатые клетки печени, их активация и фиброгенез

Ключевой концепцией ответа на повреждение и последующего фиброгенеза является активация эффекторных клеток, таких как звездчатые клетки, перипортальные и перипортальные фиброциты, миофибробласты и др. [22]. Звездчатые клетки (прежде известные как липоциты, клетки Ito или перисинусоидальные клетки), перисинусоидальные, перипортальные клетки мезенхимального происхождения привлекают внимание прежде всего как эффекторы ответа с развитием фиброгенеза. В нормальной печени эти клетки выполняют роль резервуара ретиноидов. Большая часть запасов витамина А в теле человека находится именно в них [23]. Благодаря перипортальной форме они также могут функционировать как регуляторы кровотока. Одна из наиболее удивительных способностей этих клеток проявляется после повреждения печени. В этой ситуации звездчатые клетки переходят из состояния покоя (нормы) в активированное (поврежденное)

состояние. Эта активация является центральным звеном процесса повреждения. Фенотипически процесс активации состоит из многих важных клеточных изменений, характерной особенностью которых является потеря витамина А, появление напряженных связей и развитие грубых изменений эндоплазматического ретикулула. Возможно, наиболее выраженной особенностью активации является значительное увеличение секреции протеинов внеклеточного матрикса, включая коллагены I, III и IV типа, фибронектин, ламинин, протеогликаны и др. [4]. Другой важной особенностью активации является экспрессия белков гладкомышечной мускулатуры *de novo*, таких как гладкомышечный α -протеин. Эта особенность позволяет опознавать звездчатые клетки как специфичные для печени миофибробласты, клеточный тип, типичный для фиброгенеза любого органа. Хотя наиболее выраженной особенностью активации является повышение продукции внеклеточного матрикса и экспрессии гладкомышечного α -протеина, активация также ассоциируется с другими важными клеточными фенотипами, такими как повышенное образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, высвобождение ферментов деградации матрикса и других ингибиторов, привлечение и активация других типов клеток, таких как клетки гепатоцеллюлярного рака и холангиокарциномы и клетки воспаления [6]. В контексте создания терапевтических средств, нацеленных на фиброгенез печени, важно подчеркнуть, что каждая из этих особенностей активации (и фиброгенеза) может стать целью для лечения.

Фиброгенез и звездчатые клетки

Большое количество факторов играют ключевую роль в фиброгенезе звездчатых клеток. Особенно важными из них являются цитокины, маленькие пептиды и собственно внеклеточный матрикс. Трансформирующий фактор роста β -1 (TGF- β 1), по-видимому, является наиболее профиброгенным цитокином печени. TGF- β 1 продуцируется купферовскими клетками, синусоидальными эндотелиальными клетками, эпителиальными клетками желчевыводящих путей, гепатоцитами и звездчатыми клетками и обладает выраженным паракринным/аутокринным эффектом на звездчатые клетки, активируя их и усиливая синтез ими внеклеточного матрикса. Гиперпродукция TGF- β 1 в печени ведет к выраженному фиброзу, ее угнетение при моделировании повреждения печени — к уменьшению фиброза. Меньшим по сравнению с TGF- β 1 профиб-

рогенным действием на звездчатые клетки обладают другие цитокины и пептиды, включая фактор роста соединительной ткани (CTGF), эндотелин-1, лептин, ангиотензин II и другие [9].

Цитокины и факторы роста, участвующие в фиброгенезе с участием звездчатых клеток

Профиброгенные

- TGF- β 1
- TGF- α
- CTGF
- Инсулиноподобный фактор роста (I, II)*
- Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)*
- Моноцитарный хемотаксический фактор*
- Фактор роста фибробластов*
- Интерлейкины-1, -4, -6*
- Тромбин*
- Эндотелин-1
- Норэпинефрин
- Ангиотензин II
- Тромбоспондин (1, 2)
- Лептин
- Липополисахарид*

Антифиброгенные

- Интерферон- γ
- Интерферон- α
- Адипонектин
- Эндостатин*
- Печеночный фактор роста

Цитокины и факторы роста, которые стимулируют пролиферацию звездчатых клеток, являются важным фактором фиброгенного ответа, так как помогают увеличить общее количество профиброгенных (звездчатых) клеток. Практически при всех формах повреждения печени, сопровождающегося фиброзом, количество активированных эффекторных клеток увеличивается. Большая часть митоген-обусловленной клеточной пролиферации, вероятно, происходит под воздействием фактора роста, происходящего из тромбоцитов (PDGF). Для стимуляции пролиферации звездчатых клеток важное значение имеют также такие факторы, как эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, тромбин, агонист рецептора, активируемого протеазами, моноцитарный хемотаксический фактор, интерлейкин-6, CTGF, эндотелин-1, ангиотензин II и др. Хотя многие из этих веществ обладают изолированным пролиферирующим действием (например, PDGF), некоторые из них (например, эндотелин-1, ангиотензин II и CTGF) стимулируют и пролиферацию, и фиброгенез.

Вазоактивные пептиды эндотелин-1 и ангиотензин II, каждый из которых обладает плеiotропным клеточным биологическим и молекулярным эффектом, очень важны не только потому, что они усиливают фиброгенез печени, но также потому, что эти соединения обладают вазоактивными свойствами и таким образом могут принимать участие в формировании портальной гипертензии [32]. Предполагается, что терапия, направленная на эти мишени, сможет воздействовать сразу и на фиброгенез, и на портальную гипертензию. Другие биологически активные пептиды (включая не выявленные до сих пор соединения) также могут быть важны для фиброгенеза. Например, мыши с дефицитом дофамин- β -гидроксилазы, не способные к синтезу норадреналина, устойчивы к фиброгенезу. Таким образом, антагонизм этих систем является весьма заманчивым направлением терапии.

Некоторые цитокины и пептиды, по-видимому, обладают свойствами, направленными против активации и развития фиброгенеза, запускаемого звездчатыми клетками. В эту группу входят интерферон- γ , интерферон- α , адипонектин, фактор роста гепатоцитов, и, возможно, протеины, ассоциированные с активацией звездчатых клеток.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внеклеточный матрикс и локальное окружение играют важную роль в модулировании активации звездчатых клеток. Например, выращивание культуры звездчатых клеток на подложке, имитирующей нормальную базальную мембрану, ингибирует активацию звездчатых клеток и синтез матрикса, в то время как культивирование звездчатых клеток на измененном субстрате, например, с избытком А-изоформы фибронектина, приводит к активации звездчатых клеток [23]. Кроме того, есть данные о чувствительности звездчатых клеток к микроокружению. Например, было показано, что звездчатые клетки больше активируются на более твердом субстрате (по сравнению с более мягким) и что эластически-зависимая активация требует адгезии к протеинам матрикса и генерации механического давления [18]. Также было показано, что интегрины, связывающие звездчатые и другие клетки с внеклеточным матриксом, играют важную роль в передаче сократительных и профиброгенных сигналов.

Фиброгенез является динамическим процессом с элементами как синтеза, так и деградации внеклеточного матрикса. Процесс фиброза со-

* Агенты, чьи эффекты в основном проявляются при стимуляции пролиферации или являются непрямыми эффектами звездчатых клеток.

проводится повышением экспрессии не только протеинов внеклеточного матрикса, как было указано выше, но и металлопротеиназ (ММПs), в частности, их тканевых ингибиторов. Все больше данных свидетельствуют о том, что на ранней стадии повреждающего процесса повышение экспрессии ММП-2 и мембранного типа 1 ММП приводит к деградации нормального матрикса базальной мембраны, что, по-видимому, облегчает активацию звездчатых клеток [34]. Кроме того, сверхэкспрессия тканевых ингибиторов ММП (1 и 2) вносит вклад в формирование профиброгенного фенотипа. Это динамическое взаимодействие между синтезом и деградацией является сложным процессом и привлекательно в плане терапевтических возможностей. Как доказательство было показано, что сверхэкспрессия ММП-8 приводит к частичному обратному развитию цирроза [35].

Сократимость звездчатых клеток

Активация звездчатых клеток дополняется повышением экспрессии протеинов, свойственных сократительным клеткам (например, α -актина и миозина гладкомышечных клеток). Сократимость звездчатых клеток опосредуется Ca^{2+} -зависимыми и Ca^{2+} -независимыми механизмами [10]. Сократимость звездчатых клеток играет множественную роль в повреждении печени, включая перисинусоидальное сокращение и портальную гипертензию, а также может приводить к спадению и сморщиванию цирротической печени. Сократимость звездчатых клеток, скорее всего, связана со множеством систем, включая эндотелиновую, ангиотензиновую, адренергическую и др. [10].

Другие фенотипы активации звездчатых клеток

Кроме указанных выше фенотипов, ведущих к повреждению печени, звездчатые клетки обладают другими важными особенностями. Например, звездчатым клеткам присущ апоптоз (то есть запрограммированная клеточная смерть), который может играть важную роль в механизмах регресса фиброза [5]. Данные исследований свидетельствуют о том, что баланс между пролиферацией и апоптозом клеток важен для динамики общей популяции звездчатых клеток печени. Исходя из этого, стимулирование апоптоза звездчатых клеток может быть одним из терапевтических подходов [30]. Однако есть данные о том, что апоптоз звездчатых клеток приводит к активации других звездчатых клеток и таким образом может быть нежелательным. Кроме того,

звездчатые клетки могут подвергаться старению или возвращаться к нормальному фенотипу. Недавно в активации звездчатых клеток была выявлена роль аутофагии — катаболического механизма, связанного с деградацией поврежденных клеточных компонентов при помощи лизосомального патофизиологического пути. У мышей со специфичной для звездчатых клеток повреждением протеина, важного для аутофагии у млекопитающих, выявили снижение активации звездчатых клеток после повреждения печени, что приводило к снижению фиброза *in vivo* [8].

Подходы к терапии фиброза

Наиболее эффективной антифибротической терапией является воздействие на первичные стимулы фиброгенеза (табл. 1). Например, эрадикация или ингибирование HBV или HCV приводит к обратному развитию фиброза и ассоциируется с улучшением клинических исходов [16]. Фиброз (и цирроз) у пациентов с аутоиммунными гепатитами, которые отвечают на медикаментозное лечение (преднизолон или аналог), также обратим. Выраженность фиброза может снижаться у пациентов с алкогольной болезнью печени, отвечающих на противовоспалительную терапию, например, кортикостероидами. Фиброз является обратимым также у пациентов с гема-

Таблица 1. Заболевания печени, при которых лечение подлежащего процесса может привести к регрессу фиброза

Подлежащий процесс	Комментарии
Гепатит В	Антивирусная терапия улучшает исходы
Гепатит С	Эрадикация вируса улучшает исходы
Аутоиммунный гепатит	Кортикостероиды могут улучшать исходы
Алкогольный гепатит	Кортикостероиды могут улучшать исходы
Обструкция желчных протоков	Билиарная декомпрессия улучшает гистологическую картину
Гемохроматоз	Выведение избытка железа улучшает исходы
Первичный билиарный цирроз	Препараты урсодезоксихолевой кислоты и метотрексат оказывают небольшой эффект
Неалкогольный стеатогепатит	Розиглитазон оказывает небольшой эффект

тохроматозом при выведении железа и после восстановления проходимости желчевыводящих путей. Кроме того, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) лечение розиглитазоном — агонистом рецепторов активации пролиферации пероксисом γ (PPAR γ) снижало выраженность как стеатоза, так и фиброза [36].

Экспериментальные исследования показали, что различные вмешательства могут ингибировать сам процесс фиброгенеза. Такие виды терапии направлены на ингибирование синтеза коллагена, депонирование матрикса, модуляцию активации звездчатых клеток, стимуляцию деградации матрикса или стимуляцию смерти звездчатых клеток. Большинство этих преclinical подходов сегодня находятся на стадии клинических испытаний на людях (табл. 2). Однако на сегодняшний день не существует идеального антифибротического агента, который был бы максимально эффективным, безопасным, биодоступным *per os* и недорогим.

Специфическое антифибротическое лечение

Колхицин является растительным алкалоидом, ингибирующим микротубулярную полиме-

ризацию. Показал антифибротические свойства на животных моделях. Также был изучен в нескольких клинических исследованиях на пациентах с первичным билиарным циррозом, алкогольным циррозом и другими болезнями печени, однако доказательств его эффективности по-прежнему мало [23].

Интерлейкин-10 — противовоспалительный и иммуномодулирующий цитокин, который снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1 и интерлейкин-2, синтезируемых Т-клетками. При введении пациентам с HCV интерлейкин-10 снижает воспаление в печени и выраженность фиброза (на 4,2—5,2 балла; $p < 0,5$). Однако в процессе лечения повышался уровень HCV-RNA в сыворотке, поэтому данный подход не получил развития.

В нескольких исследованиях показано, что **интерферон- γ** сильно подавляет активацию звездчатых клеток, ингибируя множественные аспекты их активации, в том числе фиброгенез. Согласно предварительным данным этот агент способствовал развитию антифибротического эффекта у подгруппы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и фиброзом. Однако

Таблица 2. Потенциальные антифибротические средства, протестированные на людях

Агент	Заболевание	Комментарии	Статус
Агенты с провоспалительными, антиоксидантными или общими эффектами			
Интерлейкин-10	HCV	Усиливает вирусную нагрузку	Для терапии не подходит
Полиенфосфатидилхолин	Алкогольный гепатит	Минимальный эффект или его отсутствие	Не рекомендуется
Адеметионин	Алкогольный гепатит	Минимальный эффект или его отсутствие	Не рекомендуется
Силимарин	HCV/Алкогольный гепатит	Необходимы дополнительные исследования	Не рекомендуется
Анти-ФНО- α	Алкогольный гепатит	Повышает смертность	Опасен для применения
Урсодезоксихолевая кислота	Гепатиты	Умеренный эффект	Может применяться
Витамин Е	HCV/НАСГ	Умеренный эффект	Может применяться
Пентоксифиллин	Алкогольный гепатит	Минимальный эффект	Может применяться
Агенты со специфическим антифибротическим эффектом			
Колхицин	Разного генеза	Минимальный эффект или его отсутствие	Не рекомендуется
Интерферон- γ	HCV	Минимальный эффект или его отсутствие	Для терапии не подходит
Фарглитазар	НАСГ	Нет явного эффекта	Для терапии не подходит
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Разного генеза	Минимальный эффект или его отсутствие	Может применяться

проведенное позднее большое рандомизированное исследование не выявило антифибротического эффекта интерферона- γ у пациентов с HCV и выраженным фиброзом, что, возможно, объясняется коротким периодом лечения и наблюдения [21].

Системе PPAR уделяется большое внимание в контексте фиброгенеза. В частности, PPAR γ -лиганды подавляют активацию и синтез внеклеточного матрикса [36]. Кроме того, выраженным антифибротическим действием, по-видимому, обладают адипоцитокнины и адипонектин. Эффекты на PPAR γ -лиганды также являются адипонектин-зависимыми [29]. Адипонектин — перспективная терапевтическая цель, поскольку он обладает дополнительным положительным действием при метаболическом синдроме. С учетом потенциала PPAR γ -агонистов в лечении пациентов с фиброзом и результатов предварительных исследований (на животных моделях показан значимый антифибротический эффект PPAR γ -агониста под названием фарглитазар), было начато мультицентровое рандомизированное исследование эффективности фарглитазара для пациентов с HCV [17]. Однако это хорошо спланированное исследование показало, что в данной популяции применение фарглитазара на протяжении 52 нед не привело к подавлению активации звездчатых клеток или фиброза.

Полиенфосфатидилхолин состоит из смеси полиненасыщенных фосфатидилхолинов, полученных из соевых бобов. В связи с предполагаемым защитным воздействием его исследовали на людях. К сожалению, в большом мультицентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 789 пациентов, злоупотреблявших алкоголем (среднее потребление алкоголя — 16 порций/сут), в котором сравнивали двухлетнее применение фосфатидилхолина с плацебо, статистически значимого улучшения фиброза не обнаружено [23]. Однако за время исследования большая часть его участников значительно снизили потребление этанола (предположительно, именно это привело к снижению выраженности фиброза в контрольной группе).

Силимарин, производное из расторопши (*Silybum marianum*), главным активным составляющим которого является силибинин, снижает пероксидацию липидов и ингибирует фиброгенез на животных моделях. В исследовании, проведенном на пациентах с фиброзом, это вещество показало неоднозначный результат [23]. Таким образом, хотя силимарин, вероятно, является безопасным веществом, данных в пользу его ис-

пользования, недостаточно. В настоящее время проводится его исследование у пациентов с HCV (<http://ClinicalTrials.gov> identifier: NCT00680342) и НАСГ (<http://ClinicalTrials.gov> identifier: NCT00680407).

Урсодезоксихолевая кислота (УХДК) связывается с мембраной гепатоцитов и, вероятно, оказывает цитопротективный эффект, снижая воспаление и фиброгенез. Сводные данные говорят о том, что УХДК может замедлять прогрессирование фиброза при первичном билиарном циррозе за счет подавления воспаления желчных путей, особенно если она была назначена в самом начале болезни. В большом рандомизированном контролируемом исследовании двухлетнего применения УДХК у 107 пациентов с НАСГ, у которых были проведены биопсии до и после лечения, выявить снижение выраженности фиброза не удалось [23]. На сегодняшний день считается, что УДХК является безопасным, но дорогим средством, которое можно применять как антифибротическое средство у пациентов с первичным билиарным циррозом.

Витамины Е уделяется значительное внимание как сильному антифибротическому средству. Показана его эффективность на животных моделях. У людей витамин Е показал сомнительный эффект у пациентов с HCV и алкогольным гепатитом. У пациентов с НАСГ витамин Е способствовал снижению уровня аминотрансфераз, выраженности стеатоза печени, лобулярного воспаления, но не уменьшал выраженность фиброза [27].

Некоторые **лекарственные препараты растительного происхождения** на животных моделях показали антифибротическое действие, причем для нескольких установлен механизм действия. Лекарственные препараты растительного происхождения с предполагаемым противирусным, противовоспалительным и антифибротическим действием широко используют на Дальнем Востоке у пациентов с разными заболеваниями печени. Медикаменты на основе видов рода *Salvia* широко используют именно как антифибротические средства. Хотя в некоторых исследованиях на людях была показана эффективность таких средств, публикаций на данную тему в рецензируемых западных журналах недостаточно. В связи с тем, что лекарственные препараты растительного происхождения могут обладать определенной токсичностью, применять их необходимо с осторожностью [23].

Использование **анти-ФНО- α** -средств у пациентов с алкогольным гепатитом основано на повышении уровня ФНО- α вследствие алкоголь-

ного повреждения, то есть эти средства в идеале должны снижать воспаление и последующий фиброз. Хотя предварительные исследования показали снижение воспаления, в больших исследованиях установлено ассоциированное с их использованием увеличение риска серьезных инфекций и смертности [1]. Пентоксифиллин, вероятно, снижает экспрессию ФНО- α . Возможно, он также обладает первичным антифибротическим эффектом [37]. Хотя есть данные о позитивном воздействии препарата на некоторые клинические исходы, убедительных доказательств его антифибротического действия у людей недостаточно.

Пеницилламин, метотрексат, S-аденозилметионин, пропильтиоурацил показали противовоспалительное и/или цитопротективное воздействие той или иной степени выраженности (в основном благодаря антиоксидантому действию) и, таким образом, потенциально также могут воздействовать на фиброгенез. Тем не менее доказательства их антифибротического действия в лучшем случае сомнительны [23]. Важно подчеркнуть, что в исследованиях на людях определяли только повреждение печени у пациентов с алкогольным гепатитом, и во многих из них фиброз не выделяли как отдельный клинический исход. Таким образом, некорректно рассматривать эти средства как первично противофибротические, скорее всего следует рассматривать их как вещества, которые могут обладать вторичным действием на фиброгенез в результате эффекта других их свойств.

Новые подходы

Существуют несколько новых подходов к лечению фиброза печени, например, механизмы, нацеленные на печень, такие как интерферирующая микро-РНК или специфические целевые системы [33]. Поскольку TGF- β играет центральную роль в каскаде фиброгенеза, он является хорошей терапевтической мишенью. Однако, учитывая его важную роль в регуляции клеточного роста, глобальное подавление TGF- β или любого другого агента, обладающего обширным биологическим действием, например, PDGF или эндотелина-1, может привести к негативным последствиям. Таким образом, очень важной является задача ограничения биологического воздействия лишь фиброгенными эффекторными клетками.

Принимая во внимание центральную роль воспаления в хроническом повреждении печени и последующем процессе заживления, можно предположить, что бактериальные продукты, та-

кие как липополисахариды, также могут обладать патогенетическим значением при фиброзе. Согласно недавно полученным данным, микробиота может играть важную роль в патогенезе воспаления печени, фиброза и даже развитии гепатоцеллюлярного рака [3]. Поскольку изменения микробиоты ассоциируются с прогрессированием фиброза, кишечная флора может оказаться инновационным средством антифибротической терапии [28]. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые микро-РНК регулируют функцию звездчатых клеток и могут участвовать в развитии фиброза печени, в связи с чем они могут быть новой терапевтической целью [11]. Ангиогенный патофизиологический путь, вероятно, важен для развития фиброза печени, поэтому воздействие на него также может оказаться эффективным терапевтическим подходом. Возлагают большие надежды в отношении воздействия на баланс между синтезом матрикса и деградацией за счет стимуляции разрушающих коллаген металлопротеаз или ослабления ингибиторов металлопротеаз, но эта область остается пока неизученной. Имеются интересные данные о том, что кофе и один из его ингредиентов — кофеин, а также другие биологически активные составляющие защищают от фиброза. Выяснение этого, очевидно, будет целью исследований, принимая во внимание распространенность потребления кофе во многих странах.

Сосудистые биологические системы также представляют определенный интерес, так как могут дать хороший эффект и в отношении фиброза, и в отношении портальной гипертензии. Звездчатые клетки вырабатывают рецепторы к ангиотензину II и эндотелину, поэтому стимуляция этих рецепторов похожими лигандами сильно воздействует на звездчатые клетки [15].

Проблемы развития антифибротической терапии

На сегодняшний день сильное и эффективное антифибротическое средство отсутствует, что во многом связано с влиянием нижеприведенных факторов.

Диагностика/мониторинг фиброза и цирроза печени

Возможно, одной из наиболее сложных задач, возникающих при разработке антифибротических средств, является мониторинг эффективности предлагаемых средств. Идеальным тестом было бы неинвазивное, технически простое и недорогое исследование. На сегодняшний день в

качестве золотого стандарта определения выраженности и прогрессирования фиброза рассматривают биопсию печени [25]. Количественное определение содержания коллагена может быть проведено при помощи специальной окраски в ткани печени [23]. Кроме того, разработаны шкалы для количественного измерения выраженности фиброза с целью облегчения стандартизации и интерпретации биоптатов в разных центрах. Такие системы полезны для стандартизации и сравнения фиброза в разных исследованиях.

К сожалению, биопсия печени, хотя и рассматривается как золотой стандарт, является неточным методом. Это связано с высокой вариабельностью результатов, о чем свидетельствуют данные исследований по изучению биоптатов печени, проведенных в разных регионах. Кроме того, биопсия печени ассоциирована со значительной потенциальной заболеваемостью, включая значимый риск смерти [23]. Таким образом, неинвазивные методы, позволяющие определить фиброгенез, были бы идеальными. Неинвазивные методы оценки фиброза включают радиологические методы, комбинации рутинных лабораторных методов и определенных серологических маркеров [24]. Особое внимание уделяют панелям серологических маркеров, которые требуют для обработки математических алгоритмов [19]. Хотя некоторые из них могут обладать предиктивной клинической ценностью, в целом показана ограниченность их клинического применения.

Возможно, эффекторные клетки, такие как звездчатые клетки, могут быть визуализированы для более точной количественной оценки их активности и/или оценки особенностей фиброза [14].

Клеточно-специфические мишени

Как было подчеркнуто ранее, нацеливать терапию только на эффекторные клетки было бы идеальным подходом. Это особенно важно для мишеней, обладающих широким спектром биологических эффектов, таких как TGF- β , PDGF или эндотелин-1. TGF- β является перспективной целью, поскольку, вероятно, это наиболее сильный стимулятор фиброгенеза. Однако, принимая во внимание его важную роль в регуляции клеточного роста и неоплазий, глобальное подавление TGF- β даст нежелательные побочные эффекты. Ряд исследований подтвердили, что по крайней мере звездчатые клетки можно подавлять специфически. С учетом того факта, что на звездчатых клетках происходит экспрессия рецептора к манноза-6-фосфат/инсулиноподобному фактору роста II, было показано, что манноза-

6-фосфат-модифицированные альбумины, связанные со специфическим ингибитором или токсином, уменьшают опосредуемый звездчатыми клетками фиброгенез [7]. Кроме того, вероятно, можно использовать свойства активированных звездчатых клеток, подавляя их специализированными лизосомами или другими агентами [20].

Длительность лечения

Как было подчеркнуто ранее, фиброгенез — процесс динамический, протекающий в течение определенного периода времени. Таким образом, обратное развитие цирроза также потребует длительного лечения. В большинстве исследований новые средства оценивают на протяжении относительно короткого периода времени — обычно от 6 до 12 мес. Для того чтобы установить значимую регрессию фиброза, возможно, необходимо лечение длительностью более 1—2 лет.

Конечные точки

Наиболее подходящие конечные точки для современных методик — данные о том, что средство обладает антифибротическим эффектом. Несмотря на это, в исследованиях до сих пор применяют гистологическую оценку. А это означает, что применяемое вещество должно быть настолько эффективным, чтобы было способно изменить гистологическую картину. По мнению некоторых авторов, наиболее подходящим методом может быть использование сывороточных маркеров для определения фиброгенных сигналов. Кроме того, некоторые исследователи считают, что антифибротическое средство должно влиять также на клинические исходы. А это требует длительного лечения, что затрудняет разработку эффективного средства.

Выводы

Патогенез фиброгенеза печени на сегодня хорошо изучен. Центральным звеном фиброгенеза, по-видимому, является активация эффекторных клеток, в первую очередь — звездчатых клеток печени. Активация последних приводит к ряду важных событий, включая усиленную продукцию матрикса и формирование сократительного фенотипа. Процесс активации сложен. Имеется несколько потенциальных мишеней для терапевтического воздействия.

Другой важной концепцией является динамичность фиброзных образований, в частности, внеклеточного матрикса. Даже выраженный фиброз может быть обратим. Эти данные способствовали возобновлению исследовательского и клинического интереса к разработке анти-

фиброзных лекарств. Несмотря на это, наиболее эффективной терапией фиброгенеза печени является устранение лежащей в его основе болезни. Перевод фундаментальной патофизиологии в область терапии сулит яркие перспективы, хотя имеется ряд проблем, включая специфичные клеточные мишени, мониторинг фиброза, проведение необходимых клинических исследований. Специфичное лечение фиброза будет

наиболее эффективным, если оно будет направлено на фиброгенные эффекторы, в большинстве случаев — на звездчатые клетки.

Таким образом, хотя специфичное, эффективное, безопасное и недорогое антифибротическое лечение пока недоступно, сегодня для него определено много потенциальных целей, из которых одна или несколько в недалеком будущем окажутся клинически значимыми.

Список литературы

- Boetticher N. C., Peine C. J., Kwo P. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1953–1960.
- Bruno S., Crosignani A., Facciotto C. et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 2069–2076.
- Dapito D. H., Mencin A., Gwak G. Y. et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 // *Cancer Cell*. — 2012. — Vol. 21. — P. 504–516.
- Deleve L. D., Wang X., Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 920–930.
- Ellis E. L., Mann D. A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1171–1180.
- Gentilini A., Rombouts K., Galastri S. et al. Role of the stromal-derived factor-1 (SDF-1)-CXCR4 axis in the interaction between hepatic stellate cells and cholangiocarcinoma // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57. — P. 813–820.
- Hagens W. I., Beljaars L., Mann D. A. et al. Cellular targeting of the apoptosis-inducing compound gliotoxin to fibrotic rat livers // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2008. — Vol. 324. — P. 902–910.
- Hernandez-Gea V., Friedman S. L. Autophagy fuels tissue fibrogenesis // *Autophagy*. — 2012. — Vol. 8. — P. 849–850.
- Huang G., Brigstock D. R. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor // *Front Biosci.* — 2012. — Vol. 17. — P. 2495–2507.
- Iizuka M., Murata T., Hori M. et al. Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-sensitization pathways // *Am. J. Physiol. — Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. G1010–G1021.
- Jiang X., Tsitsiou E., Herrick S. E. et al. MicroRNAs and the regulation of fibrosis // *FEBS J.* — 2010. — Vol. 277. — P. 2015–2021.
- Khimji A. K., Shao R., Rockey D. C. Divergent transforming growth factor-beta signaling in hepatic stellate cells after liver injury: functional effects on ECE-1 regulation // *Am. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 173. — P. 716–727.
- Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R. A. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis // *Cell*. — 2008. — Vol. 134. — P. 657–667.
- Li F., Song Z., Li Q. et al. Molecular imaging of hepatic stellate cell activity by visualization of hepatic integrin $\alpha\beta 3$ expression with SPECT in rat // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1020–1030.
- Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis. — P. from basic science to clinical aspects // *Am. J. Physiol. — Heart Circ. Physiol.* — 2010. — Vol. 299. — P. H1–H9.
- Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 149. — P. 399–403.
- McHutchison J., Goodman Z., Patel K. et al. Farglitazar lacks antifibrotic activity in patients with chronic hepatitis C infection // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 1365–1373.
- Olsen A. L., Bloomer S. A., Chan E. P. et al. Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation // *Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G110–G118.
- Parkes J., Roderick P., Harris S. et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 1245–1251.
- Poelstra K., Schuppan D. Targeted therapy of liver fibrosis/cirrhosis and its complications // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55. — P. 726–728.
- Rockey D. C. Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 12. — P. 939–962.
- Rockey D. C. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 10. — P. 459–479.
- Rockey D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 224–231.
- Rockey D. C., Bissell D. M. Noninvasive measures of liver fibrosis // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 46. — P. S115–S122.
- Rockey D. C., Caldwell S. H., Goodman Z. D. et al. Liver biopsy // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49. — P. 1017–1044.
- Santamato A., Fransvea E., Dituri F. et al. Hepatic stellate cells stimulate HCC cell migration via laminin-5 production // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2011. — Vol. 121. — P. 159–168.
- Sanyal A. J., Chalasani N., Kowdley K. V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1675–1685.
- Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // *J. Physiol.* — 2012. — Vol. 590. — P. 447–458.
- Shafiei M. S., Shetty S., Scherer P. E. et al. Adiponectin regulation of stellate cell activation via PPAR-dependent and -independent mechanisms // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178. — P. 2690–2699.
- Thoen L. F., Guimaraes E. L., Grunsven L. A. Autophagy: a new player in hepatic stellate cell activation // *Autophagy*. — 2012. — Vol. 8. — P. 126–128.
- Tong Z., Chen R., Alt D. S. et al. Susceptibility to liver fibrosis in mice expressing a connective tissue growth factor transgene in hepatocytes // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 939–947.
- Trebicka J., Hennenberg M., Schulze Probsting A. et al. Role of beta-3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 1924–1935.
- Vaishnav A. K., Gollub J., Gamba-Vitalo C. et al. A status report on RNAi therapeutics // *Silence*. — 2010. — Vol. 1. — P. 14.

34. Van Beuge M.M., Prakash J., Lacombe M. et al. Reduction of fibrogenesis by selective delivery of a Rho kinase inhibitor to hepatic stellate cells in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2011. — Vol. 337. — P. 628—635.
35. Watanabe A., Sohail M.A., Gautam S. et al. Adenine induces differentiation of rat hepatic stellate cells // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57. — P. 2371—2378.
36. Yang L., Stimpson S.A., Chen L. et al. Effectiveness of the PPAR_α agonist, GW570, in liver fibrosis // Inflamm Res. — 2010. — Vol. 59. — P. 1061—1071.
37. Zhang D., Jiang H., Wang Y. et al. Pentoxifylline inhibits hepatic stellate cells proliferation via the Raf/ERK pathway // APMIS. — 2012. — Vol. 120. — P. 572—581.

С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Сучасні погляди на патогенез фіброзу печінки та можливості його лікування

В огляді висвітлено фундаментальні концепції фіброгенезу печінки, терапевтичні можливості, які впливають з них, та перспективи розвитку антифібротичної терапії.

Ключові слова: фіброз печінки, механізми розвитку, антифібротичне лікування.

S. M. Tkach, K. S. Puchkov, Yu. G. Kuzenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The modern views on pathogenesis of liver fibrosis and therapeutics possibilities

The review article outlines the fundamental conceptions of liver fibrogenesis, therapeutics possibilities and perspectives of development of antifibrotic therapy.

Key words: liver fibrosis, mechanisms of development, antifibrotic therapy.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 27 лютого 2013 р.