



Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай  
Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Алкогольный фиброз печени: современное состояние проблемы

Представлены данные о патогенетических механизмах развития фиброгенеза и алкогольного фиброза печени. Определены факторы прогрессирования и обратимости болезни. Показана роль препарата «Гепаризин» как комбинированного гепатопротектора, имеющего антифибротическую активность, противовоспалительное, мембранопротекторное, антиоксидантное и антитоксическое действие.

**Ключевые слова:** печень, фиброз, алкогольный фиброз печени, звездчатые клетки, цитокины, «Гепаризин».

По данным National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) в США заболевания печени лидируют в списке причин заболеваемости и смертности.

Алкогольная болезнь печени (АБП) относится к алкогольным висцеропатиям. Ее выявляют у 10–25% мужского населения большинства развитых стран и несколько реже — у женщин, злоупотребляющих алкоголем длительное время.

Смертность от терминальной стадии фиброза печени (ФП) занимает 9-е место среди причин смерти в мире и 6-е — среди причин смерти лиц наиболее трудоспособного возраста, составляя от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. У пациентов с ФП риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 30 раз выше, чем без фиброза.

Несмотря на этиологию заболевания, ключевой механизм развития фиброза печени остается прежним — регулярно повторяющееся повреждение печеночной ткани индуцирует развитие фиброза с прогрессированием в цирроз.

В настоящее время фиброгенезу уделяют пристальное внимание, так как степень тяжести фиброза является независимым предиктором тяжести течения АБП, при этом акцент делают на молекулярные пути развития фиброза в ткани печени и возможности их коррекции.

ФП — это генетически детерминированный процесс, но в прогрессировании данного заболевания важную роль играют модифицируемые факторы. В качестве триггерных механизмов

печеночного фиброгенеза, то есть избыточного синтеза и накопления внеклеточного матрикса (ВКМ), могут выступать гепатотропные вирусы, гепатотоксины, гипоксия, иммунные механизмы, дефекты метаболизма, холестаза и даже механический стресс.

Фиброгенез является динамическим процессом, который может быть обратимым при устранении фиброгенной причины. При АБП абстиненция приводит к регрессу фиброза и/или уменьшению выраженности клинических проявлений цирроза печени (ЦП).

Таким образом, клиницисты могут рассматривать ФП как клиническую проблему, поддающуюся определенным диагностическим исследованиям и лечению, независимо от этиологии.

К факторам прогрессирования фиброза относятся: мужской пол, инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR > 2), индекс массы тела более 28 кг/м<sup>2</sup>, инфицирование вирусами гепатита В, С, D в возрасте старше 40 лет, употребление более 50 г алкоголя в сутки (в пересчете на этанол).

Механизм развития ФП вытекает из многогранности морфологической реакции печени на повреждение (апоптоз, некроз, пролиферация гепатоцитов и собственно фиброзные изменения), при этом независимо от этиологического фактора только выраженность фиброза определяет стадию заболевания, то есть именно фиброз отражает темп прогрессирования хронических диффузных поражений печени.

Степень прогрессирования и выраженности фиброза зависит от нарушения баланса между

образованием и деградацией фиброзной ткани, которые регулируются профиброгенными (трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  (TGF- $\beta_1$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)) и антифиброгенными (интерферон- $\alpha$  и  $\gamma$ , фактор роста гепатоцитов) факторами.

Основой фиброгенеза является избыточное накопление протеинов ВКМ и тканевых коллагенов, основной источник которых — звездчатые клетки (ЗК) печени. В нормальной печени ЗК (липоциты, клетки Ито) находятся в состоянии покоя и, накапливая ретиноиды, вырабатывают протеины внеклеточного матрикса. Активация ЗК медиаторами клеточного воспаления, к которым можно отнести активные формы кислорода, секретируемые поврежденными гепатоцитами, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, TGF- $\beta_1$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор роста гепатоцитов, ИЛ-1 и др., является основным патогенетическим звеном фиброгенеза. ЗК перемещаются в зону центральной вены, активируются, становятся похожими на миофибробласты, активно пролиферируют и теряют запасы ретиноидов.

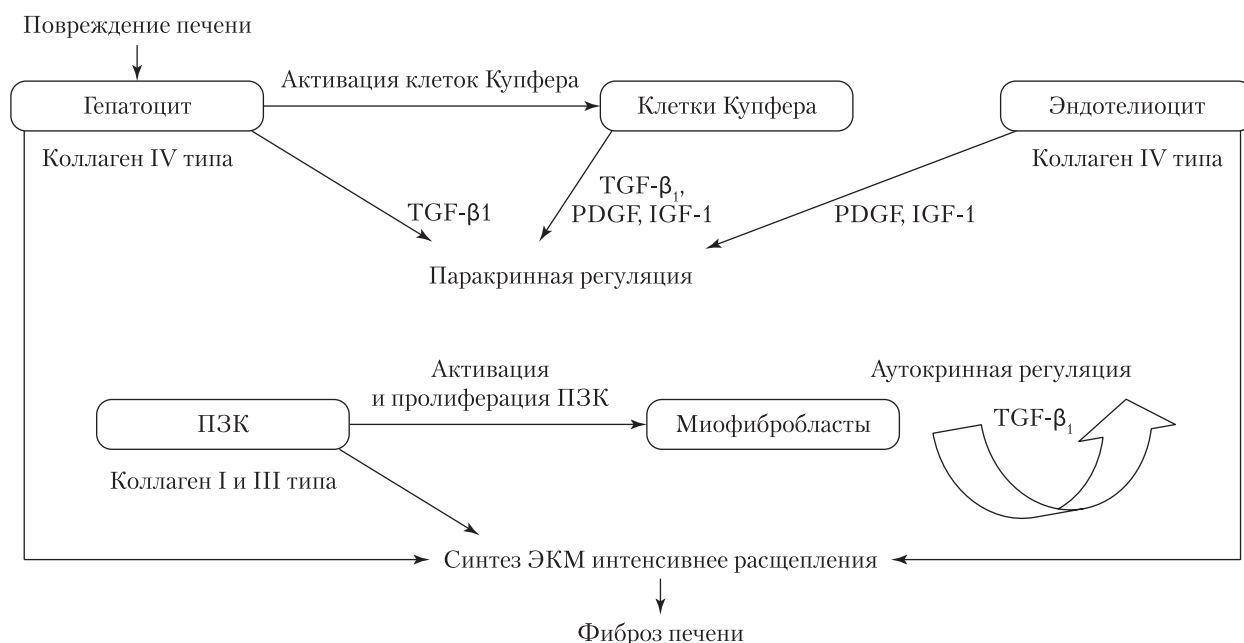
Активированные ЗК — главные эффекторные клетки при развитии фиброза, основной источник избыточной продукции внеклеточного матрикса, включая коллаген I и IV типа. Накопление фибриллообразующих коллагенов в про-

странстве Диссе приводит к его «капилляризации», что нарушает метаболические процессы в гепатоцитах (рисунок).

В эксперименте показано, что ацетальдегид — один из основных медиаторов фиброгенеза в печени при алкогольном поражении. Он может стимулировать синтез структурных коллагенов и гликопротеинов ВКМ в активированных ЗК. Ацетальдегид, первый метаболит этанола, является фиброгенным фактором для ЗК. Независимо от того, метаболизируется ли этанол через алкогольдегидрогеназу или CYP2E1, ацетальдегид вызывает каскад трансдукции сигнала, что приводит к увеличению экспрессии генов коллагена I типа. Неактивные альдегиддегидрогеназы (ALDH2) и аллели суперактивной алкогольдегидрогеназы (ADH2) могут способствовать фиброзу печени путем увеличения накопления ацетальдегида в печени. Ацетальдегид способствует увеличению синтеза коллагена и компонентов ВКМ посредством активации TGF- $\beta_1$ .

Развитие фиброза в печени ассоциируется с увеличением содержания разных типов коллагена (I, III, IV, V и VI). Коллаген IV типа рассматривают как маркер образования базальной мембраны капилляров и капилляризации синусоидов печени при фиброзе, указывает на высокую интенсивность процесса фиброгенеза при АБП

. Он играет важную роль в процессах регенерации гепатоцитов. Коллаген IV типа рассмат-



PDGF — тромбоцитарный фактор роста; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ПЗК — полипотентные звездчатые клетки; ЭКМ — экстрацеллюлярный коллагеновый матрикс.

Рисунок. Механизмы развития фиброза печени (по С. Н. Метхиеву и соавт., 2014)

ривають як маркер образования базальної мембрани капілярів і капіляризації синусоїдів печини при фіброзі. Її вміст у сировотці крові підвищено у хворих АБП.

При алкогольному ураженні печини ацетальдегід викликає активацію купферівських кліток, які продуцують провоспалительні цитокіни (ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-8), викликаючи в свою чергу активацію ЗК. Виникле запалення може бути свого роду «мостиком» між ураженням печини і фіброзом. Продуцований купферівськими клітками профіброгенний цитокін TGF- $\beta_1$  подавляє запалення і стимулює фіброз.

Прогресивне алкогольне ФП характеризується змінами інтерлейкінового статусу. Еластичність печини корелює з концентраціями провоспалительних і профіброгенних цитокінів. При зловживанні алкоголем і АБП рівень ІЛ-1, ІЛ-8 і TGF- $\beta_1$  підвищується.

Встановлено, що TGF- $\beta_1$  сприяє осадженню специфічної ізоформи клітинного фібронектину з синусоїдальних ендотеліальних кліток, а також фіброзу за рахунок безпосередньої стимуляції резидентних мезенхімальних кліток і перетворення їх в колагенсинтезуючі міофібробласти. Концентрація в крові TGF- $\beta$  корелює з наявністю ФП у хворих АБП: при більш вираженому фіброзі її концентрація знижується.

Вивчення змін інтерлейкінового статусу відповідно ступеню алкогольного ФП (F1/2  $\rightarrow$  F3  $\rightarrow$  F4) показало, що густина печини прямо пропорційно корелює з концентрацією провоспалительних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8) і зворотньо пропорційно — з рівнем TGF- $\beta_1$ .

На кінцевих стадіях фіброзу в печині вміститься приблизно в 6 разів більше компонентів матриксу, ніж у нормі, включаючи колагени I, III і IV типу, фібронектин, індулін, еластин, ламінін, гіалуронан і протеоглікани.

Розщеплення компонентів матриксу здійснюють матриксні металопротеїнази (ММП). Активовані ЗК печини виробляють підвищену кількість ММП-2, ММП-3, ММП-9, що сприяє руйнуванню базальної мембрани і міграції кліток запалення. Після активації ЗК печини посилено синтезують тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП). Вміст в крові ТІМП-1 і ММП-2 є маркерами прогресивного ЦП.

Пропептиди і зрілі молекули колагену I і III типу, ММП, ТІМП, а також цитокіни, виділяються активованими ЗК печини і Т-лім-

фоцитами, можуть бути маркерами активного синтезу і деградації компонентів міжклітинного матриксу в тканині печини, тобто фіброгенезу.

Ендотеліальна дисфункція грає визначальну роль у розвитку АБП. У розвитку алкогольного фіброзу важливе значення має активація ендотелію судин печини і кліток запалення, що призводить до вироблення запалительних медіаторів. Ураження і дисфункція ендотелію судин печини призводять до підвищеної продукції ростових факторів і вазоконстрикторів, стимулюючи фіброгенез і викликаючи дальніше порушення кровотоку через печінку.

При алкогольному ФП змінюється вміст маркерів ендотеліальної дисфункції: підвищується рівень судинного ендотеліального фактора росту А (VEGF-A), MCP-1 і васкулярної молекули клітинної адгезії (s-VCAM-1) у осіб без фіброзу, зловживаючих алкоголем, і в більшій ступені при фіброзі (F3 і F4). Збільшується концентрація s-VCAM-1 і розчинної молекули клітинної адгезії-1 (s-ICAM-1). Їх вміст прямо пропорційно корелює зі ступенем алкогольного ФП.

Підвищення рівня ендотеліну-1 погіршує кровообіг в печині і активує ЗК, які виробляють ендотелінін. Утворюється порочний цикл. Підсилена секреція вазоконстриктора ендотеліну ураженими клітками ендотелію при АБП може бути важливим фактором прогресивного фіброзу, так як сприяє наростанню портальної гіпертензії при ЦП.

Вживання алкоголю призводить до підвищення рівня ліпополісахаридів (LPS) в печині, які можуть безпосередньо активувати ЗК за допомогою регуляції TGF- $\beta$  і косвенно сприяти активації ЗК за допомогою активації купферівських кліток для звільнення профібротических цитокінів і хемокинів.

Ліпополісахарид — компонент зовнішньої оболонки грамотрицательних бактерій взаємодіє з LPS-зв'язувачим протеїном (LPB) і транспортується в печінку. LPS може сприяти розвитку порушень функцій кишечно-го бар'єра за допомогою активації CD14-кліток ендотелію кишечника. В результаті порушується цілісність ендотелію. При порушенні кишечно-го бар'єра LPS проникають по воротній вені в печінку і зв'язуються там з толл-подібним рецептором 4 (TLR4), розташованим на гепатоцитах. Активовані TLR4 викликають запалення, гибель гепатоцитів і як результат — фіброз і ЦП.

Прогресивне АБП до ФП і ЦП відбувається в результаті активації сигнальних шляхів, до яких належать TLR, реактивні форми

кислорода, с-Jun N-терминальная киназа и нуклеарный фактор κ-B (NF-κB) как ключевые молекулы активации TLR. Эти рецепторы обнаружены в составе поверхностных мембран купферовских клеток. В результате взаимодействия TLR4 с эндотоксином выделяются провоспалительные медиаторы, которые вызывают повреждение гепатоцитов и развитие фиброза.

Одно из звеньев фиброгенеза — воздействие эндотоксина, приводящее к активации цитокинов, главным из которых является TGF-β. Под его воздействием происходит трансформация ЗК в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген III типа.

В последние годы предполагают участие в патогенезе алкогольного фиброза эндотоксина — эндогенного гликолипопротеида, постоянно образующегося из наружной мембраны клеточных оболочек грамотрицательных бактерий самообновляющегося пула кишечной микрофлоры. В повышенной концентрации эндотоксин оказывает общее токсическое действие, является прооксидантом, через систему ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6 поддерживает иммунное воспаление в печени, а также стимулирует купферовские клетки и липоциты к выработке неэластичного коллагена, инициируя фиброзирование печени. Алкоголь усиливает перенос эндотоксина через эпителий кишечника и подавление иммунного ответа организма. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, попадают с портальным кровотоком в печень, воздействуя на купферовские клетки, pit-клетки, ЗК, а также непосредственно на гепатоциты, что приводит к дезорганизации их работы, и потенцируя негативное действие других токсикантов.

При алкогольном фиброзе отмечается значительное увеличение количества представителей семейства *Prevotellaceae*. Факторы, способствующие усилению синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с фиброзом, включают ослабленную перистальтику толстого кишечника, изменение содержания секреторного иммуноглобулина А и противомикробных молекул. Ослабление кишечной иммунной защиты, связанное с алкогольным фиброзом, приводит к качественным и количественным изменениям кишечной микробиоты — снижению уровня *Bacteroidetes* и увеличению содержания *Proteobacteria*. Эти изменения коррелировали с уровнем эндотоксинов в крови.

На ранних стадиях развития фиброза отсутствуют клинические проявления и лишь морфологическое исследование биоптата печени позволяет обнаружить признаки начальных структурных изменений (чрезмерное накопление ВКМ).

Оценка степени ФП имеет большое значение для принятия терапевтических решений у пациентов с АБП.

В клинических исследованиях последних лет доказано, что фиброз на ранних стадиях обратим при условии предотвращения усиленной выработки коллагена путем подавления синтеза факторов, стимулирующих коллагенообразование (медиаторы воспаления, ферменты, цитокины), воздействия на основные звенья патогенеза и уменьшения выраженности воспаления.

Обратимость фиброза наблюдали при длительном воздержании от приема алкоголя. Через 4–6 нед при биопсии выявлено уменьшение содержания коллагена IV типа, ламинина и гиалуроновой кислоты в стенках синусоидов и в сыворотке крови — происходило регрессирование процесса «капилляризации синусоидов». Отмечены также изменения, отражающие функцию ЗК, — повышение содержания ММП и снижение уровня ТИМП.

Через определенные временные интервалы при абстиненции наблюдали уменьшение количества миофибрилл актина в стенках синусоидов, что свидетельствует о снижении активности ЗК и прекращении их с синтеза ВКМ к его деградации [8].

К факторам, влияющим на обратимость ФП, относятся генетическая предрасположенность (генотип ангиотензина, определенная активность TGF-β и др.), этиологические факторы (токсины, алкоголь, вирусы, ксенобиотики), длительность и выраженность воздействия этих факторов на печеночную ткань, локализация, распространенность и стадия фибротического процесса, давность существования фиброзной ткани.

Одни компоненты фиброзной ткани (фибронектин, эластин, желатиназы, ламинин) легко расщепляются ММП, другие (коллаген I, III и IV типа) трудно поддаются расщеплению и обратному развитию. Сохранение баланса между ММП и ТИМП препятствует дальнейшему прогрессированию ФП. В этом контексте эффективная антифибротическая терапия существенно изменяет ведение пациентов с заболеваниями печени и обеспечивает благоприятный прогноз даже при развившемся ЦП. Пациенты с выраженным фиброзом входят в группу высокого риска развития ЦП и рака печени.

Антифибротическая терапия при алкогольном ФП предусматривает лечение основного заболевания для устранения этиологического фактора фиброза, ингибирование активации пролиферирующих ЗК, уменьшение активности воспалительного процесса в печени, актива-



цию механизмов фибролиза для разрушения избытка белков ВКМ.

К лечебным мероприятиям, направленным на устранение этиологического фактора, относится отказ от употребления алкоголя, наркотических и гепатотоксичных препаратов.

Раннее выявление фиброза и установление его стадии позволяют своевременно начать терапию, направленную на снижение темпа его прогрессирования, и тем самым предупредить развитие ЦП и ГЦК.

В настоящее время активно изучают возможные способы воздействия на прогрессию/регрессию фиброгенеза в печени. Выделяют три направления воздействия на фиброгенез: 1) профилактика фиброза (уменьшение повреждения клеток печени/устранение повреждающего фактора/прием цитопротективных лекарственных средств), 2) фиброзостаз (подавление продукции компонентов матрикса на всех этапах; 3) фибролиз (разрушение и удаление ВКМ и его компонентов).

Изучение механизмов фиброгенеза на клеточном уровне позволяет по-новому взглянуть на механизм действия известных лекарственных препаратов и разработать ряд новых терапевтических направлений при данной патологии. Большинство антифиброзных агентов находятся на стадии клинических испытаний.

Полноценное сбалансированное питание и «нормальная» масса тела могут значительно улучшить функционирование печени при ее поражении алкоголем. Рекомендуются диета с высоким содержанием антиоксидантов, таких как витамин Е, селен, цинк, пероральные и парентеральные смеси, растворы аминокислот, витамины группы В и микроэлементы.

В основе ингибирования активации пролиферирующих ЗК лежит блокирование трансформации этих клеток в активные миофибробласты путем устранения триггерных факторов (оксидантный стресс, эндотоксикоз, нарушение липидного обмена и др.). С этой целью могут быть использованы препараты с антиоксидантным действием и противовоспалительной активностью. Их применение сопровождается снижением прогрессирования фиброза вследствие уменьшения выраженности воспаления.

В качестве потенциального лекарственного препарата, который, возможно, имеет патогенетически обоснованный механизм действия у пациентов с АБП, можно рассматривать комбинированный гепатопротектор «Гепаризин» (ООО «Валартин фарма»).

Препарат «Гепаризин» выпускают в ампулах (1 ампула = 20 мл) в виде раствора для внутри-

венных инъекций, содержащего глицирризин (40 мг), глицин (400 мг), L-цистеина гидрохлорид (20 мг). Применяют по 40–60 мл (2–3 ампулы) внутривенно струйно или капельно 1 раз в сутки на протяжении 10–15 дней, максимальная суточная доза не должна превышать 100 мл (5 ампул).

Имеется также капсульная форма препарата. Одна капсула содержит глицирризин (25 мг), глицин (25 мг), метионин (25 мг). Применяют по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 1–3 мес.

Препарат обладает противовоспалительными, антифибротическими, антиоксидантными, гепатопротекторными свойствами.

Механизмы действия основного вещества препарата — глицирризиновой кислоты в организме человека изучены на большой популяции больных с разной патологией печени [6, 15, 16, 21]. К ним относятся: активация антисупрессорных Т-лимфоцитов, стимуляция синтеза интерферона- $\gamma$ , активация макрофагов, В- и НК-клеток («естественных киллеров»), ингибирование CD4<sup>+</sup> и ФНО- $\alpha$ -опосредованной цитотоксичности, протеинкиназы Р (угнетается фосфорилирование внутриклеточных белков и кодируемых вирусами белков), блокирование активации сериновых протеаз и металлопротеаз, связывание и инактивация цАМФ-зависимой киназы и казеинкиназы, блокада фосфорилирования липокортина-1.

Прямое антифибротическое действие глицирризин оказывает посредством снижения концентрации ФНО- $\alpha$  и TGF- $\beta_1$  — цитокинов, приводящих к индукции фиброгенеза, подавления активации ЗК, избыточного синтеза коллагена I и III типа, активации коллагеназы (ММР), что приводит к дегрануляции избыточных отложений коллагена в ВКМ, ингибированию каспазы-3 и -8, снижению процессов апоптоза гепатоцитов. Важное значение имеет ингибирование CD4<sup>+</sup> и ФНО- $\alpha$ -опосредованной цитотоксичности. Именно этот механизм обосновывает целесообразность применения препарата «Гепаризин» у пациентов с АБП.

Противовоспалительное действие глицирризина связано с псевдокортикостероидным эффектом (его структура сходна с глюкокортикостероидами) — ингибированием 11- $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы и 5- $\alpha$ -редуктазы, что приводит к увеличению эндогенного кортизола в крови и активации минералокортикостероидных рецепторов.

Другой важный компонент «Гепаризина» — аминокислота глицин способствует снижению выраженности окислительного стресса, уменьшает воспаление и повреждение свободными радика-

лами гепатоцита за счет увеличения производства глутатиона, нейтрализует токсическое действие этанола в организме, участвует в детоксикации аммиака, хелатообразовании, оказывает антиастиеническое и энергосберегающее действие. Цистеин и глицин, являющиеся предшественниками глутатиона, полностью восстанавливают его синтез, метионин — незаменимая аминокислота, предшественник глутатиона и адеметионина, оказывает антигипоксическое, антиоксидантное, детоксикационное и липотропное действие.

Экспериментальные данные, полученные Tu Chun-tao и соавт. (2012), продемонстрировали, что 8-недельное введение глицирризина в виде инъекций мышам с фиброзом, вызванным введением конканавалина А, достоверно снижало степень и прогрессирование фиброза, воспаления, уровень экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина, мРНК и белка в печени.

Глицирризин не только уменьшал воспаление печени, но и значительно подавлял активацию ЗК, индуцировал их апоптоз, снижал накопление коллагена у мышей. Эти изменения сопровождались снижением регуляции CD4<sup>+</sup>-Т-клетками инфильтрации клеток в печени и селезенке мышей с ФП. Глицирризин эффективно стабилизирует мембраны и стимулирует эндогенную продукцию интерферона, проявляет противовирусную активность против большого количества ДНК- и РНК-вирусов из-за потенциальной активации NF- $\kappa$ B и индукции секреции ИЛ-8. Он способен усиливать некоторые иммунные функции, такие как продукция интерферона и активность НК-клеток, модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения выработки ИЛ-2. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что введение глицирризина статистически значимо снижает в крови содержание IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, оксида азота, ФНО- $\alpha$  и активность синтазы оксида азота [15].

Jian-yuan Li и соавт. (2014) сообщают о противовоспалительном, гепатопротекторном и антиапоптотическом эффектах глицирризина посредством подавления содержания ФНО- $\alpha$  и каспазы-3. Глицирризин ингибирует выделение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, оказывая мембранопротекторный эффект. Противовоспалительная активность глицирризина может основываться на ингибировании высвобождения ФНО- $\alpha$ , миелопероксидазной активности и транслокации NF- $\kappa$ B в ядра. Авторы акцентируют внимание на том, что глицирризин повышает экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток, тем самым способствует регене-

рации поврежденной печени. Он может ослаблять воспалительные реакции и модулировать врожденные иммунные реакции.

Исследования показали, что глицирризин может модулировать разные молекулярные пути при заболеваниях печени, что позволяет использовать его в качестве нового химиопреентивного средства при поражении печени [19].

Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) использования глицирризина у пациентов с ЦП, хроническими гепатитами, АБП и неалкогольной жировой болезнью печени подтвердили его высокую терапевтическую эффективность.

Wang Juntao и соавт. (2002) сообщили результаты мультицентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования влияния препарата SNMC (глицирризин + глицин + цистеин) на функцию печени у 133 пациентов с хроническим гепатитом. В основной группе (n = 67) пациенты ежедневно получали 40 мл SNMC внутривенно в течение 1 мес на фоне базисной терапии, в контрольной группе (n = 66) — плацебо и базисную терапию. В процессе лечения показатели повреждения печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП)) статистически значимо улучшились в основной группе по сравнению с контрольной: доля пациентов с улучшением указанных показателей составила соответственно 68 и 27 % [30].

Yue Sihong (1998) продемонстрировал значительное улучшение функции печени у 252 пациентов с ЦП при лечении SNMC. Препарат назначали перорально по 2 капсулы 3–4 раза в сутки в течение 3 мес (один курс). Пациентам с тяжелым течением ЦП проводили внутривенные инфузии SNMC. Пациенты получили 2–4 курса лечения. У 80 (32 %) пациентов биохимические показатели нормализовались, у 167 (66 %) — улучшились в 2 раза и более, у 5 (2 %) — эффекта от проводимой терапии не наблюдали. Общий уровень эффективности терапии составил 98 % [29].

Znanje Znanje (2004) сообщил о результатах двойного слепого исследования влияния глицирризина на функцию печени у 40 пациентов с ЦП. Пациенты основной группы получали ежедневно 60 мл SNMC внутривенно капельно в 250 мл 10 % раствора глюкозы в течение 1 мес, пациенты контрольной группы — внутривенные инфузии глюкокуроновой кислоты + инозин + коэнзим А в 250 мл 10 % раствора в течение 1 мес. Полученные результаты свидетельствовали о том, что терапия препаратом, содержащим гли-

циррозин, гліцин і цистеїн, суттєво улучшила функцію печини у пацієнтів з ЦП [31].

Meng Wei і соавт. (2013) повідомили про результати РКИ гліцирризину у пацієнтів з АБП. Проаналізовані отримані з бази даних Pubmed, CNKI і Wanfang результати РКИ за застосування гліцирризину в лікуванні АБП. Проведена оцінка якості досліджень і метааналіз літературних даних. В загальній складності було включено 12 РКИ (838 випадків АБП). Результати аналізу показали, що після лікування рівні АЛТ, АСТ і ГГТП в експериментальній групі були нижче таких у контрольній групі. Автори дійшли до висновку про те, що гліциррозин може суттєво улучшати функцію печини при АБП [25].

Японське суспільство гепатологів (2013) повідомило про включення гліцирризину в рекомендації по профілактиці ГЦК: внутривенне застосування гліцирризину рекомендовано для профілактики раку у пацієнтів з хронічним гепатитом С (ступінь рекомендації В).

Довготривале лікування гліцирризином в поєднанні з гліцином і цистеїном суттєво знизить ризик виникнення ЦП і ГЦК у пацієнтів з ХГС. Н. Kumada (2002) повідомив, що в Японії в 1977 г. була проведена внутривенна ін'єкція SNMC у пацієнтів з хронічним гепатитом або ЦП, більшість з яких були інфіковані вірусами гепатита.

Во багатоцентровому подвійному слепому рандомізованому дослідженні рівень АЛТ знизався у пацієнтів, які отримували 40 мг/сут SNMC впродовж 4 тижнів значно швидше ( $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів в контрольній групі, які отримували плацебо. Крім того, SNMC в дозі 100 мг/сут впродовж 8 тижнів улучшив гістологію печини у 40 пацієнтів з хронічним гепатитом, що коррелувало з улучшеним показником АЛТ в сировотці крові. ЦП зустрічався рідше у 178 пацієнтів з довготривалим введенням SNMC, ніж у 100 осіб в контрольній групі (28 % проти 40 % в 2013 г.;  $p < 0,002$ ). ГЦК розвивалася рідше у 84 пацієнтів з довготривалим введенням SNMC, ніж у 109 в контрольній групі (13 % проти 25 % в 2105 г.;  $p < 0,002$ ). Ці результати показують, що довготривале лікування SNMC запобігає розвитку ГЦК у пацієнтів з хронічним гепатитом. SNMC особливо корисний для пацієнтів з хронічним гепатитом С, які не реагують на інтерферон, і у тих, хто не може лікуватися по різних причинах [20].

*Робота виконана при підтримці ООО «Валартин фарма».*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редактування — Т. З.; збір і обробка матеріала, написання тексту — А. Ч.*

І. М. Корсунська і соавт. (2016) провели епідеміологічне дослідження поширеності захворювань печини і їх структури у 510 пацієнтів з псоріазом і біоінформаційне дослідження терапевтичного впливу гліцирризинової кислоти при коморбідності псоріаза і патології печини (токсический гепатит, ЦП, АБП, неалкогольна жирова хвороба печини). По результатам біоінформаційного аналізу встановлено білки (білок амфотерин (НМГВ), який як цитокіновий медіатор секретується активованими макрофагами і моноцитами і, будучи ядерним білком, може высвободитися при некрозі клітин і тканин, усиливая запалення) і малі молекули, задіяні в патогенезі як псоріаза, так і захворювань печини. Застосування гліцирризинової кислоти оказалось терапевтично ефективною при даній поєднаній патології [7].

В дослідженні, проведенному О. С. Хухлиною і соавт. (2017), встановлено позитивний антифібротический ефект «Гепаризина» у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом на фоні хронічної хвороби нирок, о чому свідчувало зменшення активізації компонентів з'єднаної тканини (зменшення індексу фіброзирования печини по даним фібротеста) [10].

Собственні спостереження підтверджують здатність препарату «Гепаризин» оказувати позитивний терапевтичний ефект у пацієнтів з алкогольним ФП.

Таким чином, «Гепаризин» оказує пряме антифібротическе діє, подавляє активізацію ЗК, угнетає надмірний синтез колагену, знизить концентрацію ФНО- $\alpha$ . Виражене протизапаленне і антиапоптичне діє препарату обумовлено його псевдокортикостероїдним ефектом, інгібуванням прозапаленних цитокінів NF- $\kappa$ B, ІЛ-6, каспази-3 і -8. Антиоксидантне, антитоксическе, мембранопротекторне діє «Гепаризина» ґрунтується на здатності препарату інгібувати виробку вільних радикалів і ініціацію перекисного окислення ліпідів, знизить рівень окислювального стресу, усувати цитоліз.

«Гепаризин» як гепатопротектор з протизапаленним і прямим антифібротическим діє можна призначати при хронічних захворюваннях печини як засіб патогенетическої терапії.

## Список літератури

1. Балашова А.А. Роль иммуно-воспалительных изменений в оценке алкогольного поражения печени: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2017.
2. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии // *Consilium Medicum*. — 2014. — № 8. — С. 52—59.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Современные взгляды на проблему нецирротического фиброза печени // *Мистецтво лікування*. — 2017. — № 6/7. — С. 4—14.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Новые возможности гепатопротекции при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // *Практикуючий лікар*. — 2015. — № 1. — С. 46—53.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Харченко Н.В. Хронические заболевания печени: Рук-во для врачей. — 3-е изд. — Харьков: Типография Мадрид, 2016. — 260 с.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 168 с.
7. Корсунская И.М., Пирузян А.Л., Сакания Л.Р. и др. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориагической болезни // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — № 13. — С. 24—31.
8. Курьшева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее, будущее // *РМЖ*. — 2010. — № 28. — С. 1713—1717.
9. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Вольныкина В.М. и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // *РЖГТК*. — 2009. — № 1, Т. 19. — С. 53—58.
10. Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Халимов Ю.Ш. и др. Современное состояние проблемы лечения токсических гепатитов и фиброзов печени // *Гепатол.* — 2017. — Т. 18. — С. 488—513.
11. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. Вплив гліцирризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок // *Сучасна гастроентерологія*. — 2017. — № 5 (97). — С. 29—33.
12. Чернявский В.В. Воспалительный процесс при хронических заболеваниях печени: возможные терапевтические подходы // *Практикуючий лікар*. — 2013. — № 3. — С. 38—42.
13. Alba R., Compare D., Angrisani D. et al. Alcoholic disease: liver and beyond // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (40). — P. 14652—14659.
14. Christian Trautwein L., Friedman S., Schuppan D. et al. Hepatic fibrosis: concept to treatment // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. 15—24.
15. Chuan-ao Tu, Jing Li, Fu-ping Wang et al. Glycyrrhizin regulates CD4+T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway // *Intern. Immunopharmacol.* — 2012. — Vol. 14. — P. 410—421.
16. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R. et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species // *Phytother. Res.* — 2008. — Vol. 22. — P. 141—148.
17. Hanafy A.S. Non-invasive assessment of fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64, N 2. — P. 473.
18. Julie P., Neil Guha I., Harris S. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease // *Comparative Hepatol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 1—15.
19. Jian-yuan Li, Hong-yan Cao, Ping Liu et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: Literature review // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — 872139.
20. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin (SNMC) for preventis liver chiroosis and hepatocellular carcinoma // *Oncol.* — 2002. — Vol. 62. — P. 94—100.
21. Lee U.E., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // *Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 25. — P. 195—206.
22. Lech C., Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (25). — P. 8018—8023.
23. Li J.Y., Cao H.Y., Liu P. et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — 872139.
24. Liver fibrosis: The next goal of targeted therapy? // *EASL Monothematic Conference (Porto, Portugal, 17—18 June, 2016)*. — 181 p.
25. Meng Wei, Yu Liang-zhu, Wang L. Effects of compound glycyrrhizin on liver function in patients with alcoholic liver disease: a meta-analysis // *China Pharmacy.* — 2013. — Vol. 12. — P. 108—115.
26. Naveau S., Essoh B.M., Ghinoiu M. et al. Comparison of Fibrotest and PGAA for the diagnosis of fibrosis stage in patients with alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 26, N 4. — P. 404—411.
27. Pragati L., Ganesh K.B., Kothiyal P. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis // *Int. J. Pharma Res.* — 2015. — Vol. 4 (7). — P. 32—37.
28. Scott L.F. Mechnisms of hepatic fibrogenesis // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134 (6). — P. 1655—1669.
29. Yue Sihong. Treatment of liver cirrhosis with compound glycyrrhizin (252 cases) // *J. Binzhou Medical College.* — 1998. — Vol. 21 (6). — P. 556.
30. Wang Juntao, Yu Shaojun, Xiao Wei. Clinical application of compound glycyrrhizin in liver diseases // *J. China Pharm.* — 2002. — Vol. 13 (8). — P. 500—501.
31. Znanje Znanje. The improvement function of compound glycyrrhizin (SNMC) on liver function in patients with cirrhosis // *Acta Academiae Medicinae Nei Mongol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 1—6.

Т.Д. Звягинцева, А.І. Чернобай

Харківська медична академія післядипломної освіти

## Алкогольний фіброз печінки: сучасний стан проблеми

Представлено дані щодо патогенетичних механізмів розвитку фіброгенезу та алкогольного фіброзу печінки. Визначено чинники прогресування та зворотності хвороби. Показано роль препарату «Гепаризин» як комбінованого гепатопротектора, який має антифібротичну активність, протизапальну, мембранопротекторну, антиоксидантну і антитоксичну дію.

**Ключові слова:** печінка, фіброз, алкогольний фіброз печінки, зірчасті клітини, цитокини, «Гепаризин».



T. D. Zvyagintseva, A. I. Chernobay  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## Alcoholic liver fibrosis: the current state of a problem

The article presents data on pathogenetic mechanisms of development of fibrogenesis and alcoholic liver fibrosis. The factors of disease progression and turnover have been outlined. The role of the drug *Heparbizine* as a combined hepatoprotector with prophylactic activity, anti-inflammatory, membrane-protective, antioxidant, antitoxic activity has been shown.

**Key words:** liver, fibrosis, alcoholic fibrosis of the liver, stellate cells, cytokines, *Heparbizine*. □

---

### Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58  
Тел. (57) 738-71-96

*Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2018 р.*