ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

УДК 612.354:616.36-002.17

СТЕПАНОВ Ю.М., ФІЛІППОВА О.Ю.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ», м. Дніпропетровськ
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

СТЕАТОЗ І СТЕАТОГЕПАТИТ — ТРИГЕРИ ПЕЧІНКОВОГО ФІБРОГЕНЕЗУ?

Резюме. *У статті відображено сучасні погляди на процеси фіброгенезу у пацієнтів із жировою хворобою печінки. Показано, що стеатоз та стеатогепатит є основними тригерами процесу фіброгенезу. Описано сучасні механізми формування фіброзу печінки. Обговорюються питання оборотності фіброзу при хворобах печінки, зокрема при жировій хворобі печінки. Подані основні напрями антифібротичної терапії. Призначення есенційних фосфоліпідів у пацієнтів із стеатозом печінки та стеатогепатитом з явищами фіброзу є доцільним із позиції доказової медицини. До нової генерації гепатопротекторів належить препарат Енерлів®, до складу якого входять знежирені соєві фосфоліпіди з максимальним ступенем очищення, а концентрація фосфатидилхоліну становить у середньому 76 % — показник, недосяжний для більшості препаратів есенційних фосфоліпідів, наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку. Дифузні хвороби печінки містять пов'язані з мембраною дефекти і можуть перебігати з розвитком фіброзу, тому призначення фосфоліпідів у складі препарату Енерлів® може розглядатися як базова терапія при жировій хворобі печінки.*

Патогенетичні механізми формування жирової хвороби печінки (ЖХП) є однією з найбільш актуальних проблем у сучасній клініці внутрішньої медицини. Прогресування цього захворювання проходить декілька етапів із розвитком стеатозу печінки (СП), стеатогепатиту (СГ), послідовних стадій фіброзу з формуванням зрештою цирозу або гепатоцелюлярної карциноми, що багато в чому зумовлює поганий життєвий прогноз і значно погіршує якість життя цієї категорії хворих [7, 18, 29].

Сьогодні істотно змінюється вчення про фіброз печінки (ФП) як про патологічний процес, що характеризується розростанням колагенової волокнистої тканини печінки без перебудови її структури. Ця еволюція відбиває не тільки поширення уявлень про фіброз на молекулярному та клітинному рівні, але і його перебіг та нові неінвазивні методи виявлення хвороби при хронічних дифузних захворюваннях печінки [4, 8, 18].

Ряд авторів вважає, що наявного окислювального жиру в печінці вистачає, щоб стати тригером каскаду перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) із подальшим запуском процесів фіброгенезу [10, 14]. Проте в багатьох хворих стеатоз печінки ніколи не прогресує до стадії розвитку некротично-запальних змін та фіброзу, мабуть, тільки в цьому випадку СП можна розглядати як відносно доброякісний процес. На нашу думку, ЖХП — одна з головних причин ФП, що є результатом хронічного ушкодження, яке супроводжується накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) (рис. 1).

Механізми формування фіброзу печінки

Які ж основні механізми формування фіброзу печінки? При ФП відбувається морфологічна перебудова з відкладенням ПКМ, переважно в субендотеліальному просторі Діссе та в перивенулярній зоні 3 ацинусів, що веде до формування неповноцінної субендотеліальної базальної мембрани, створюючи бар'єр між гепатоцитами і печінковими синусоїдами [6, 8, 15]. Основними складовими ПКМ є структурні глікопротеїни, глікозаміноглікани та гіалуронати. Відбуваються зміни будови ПКМ, ультраструктури колагену, глікопротеїнів, протеогліканів. При ЖХП синтез ПКМ значно переважає над процесами його руйнування, що є причиною формування ФП та цирозу печінки (ЦП). Основні ознаки печінкового фіброгенезу — збільшення продукції колагену, зменшення секреції та активності матриксних металопротеїназ (ММП), збільшення активності тканинних інгібіторів (ТІМП), переважно ТІМП-1 [2, 4, 8].

© Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю., 2013
© «Гастроентерологія», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

Процес формування фіброзу при СГ починається в ділянці центральної печінкової вени й супроводжується капіляризацією синусоїдів. Далі фіброз поширюється в напрямку до портальних трактів та характеризується утворенням портоцентральних септ. Завершальна стадія фіброзу — цироз печінки з порушенням архітектоніки та функції органа [4, 25].

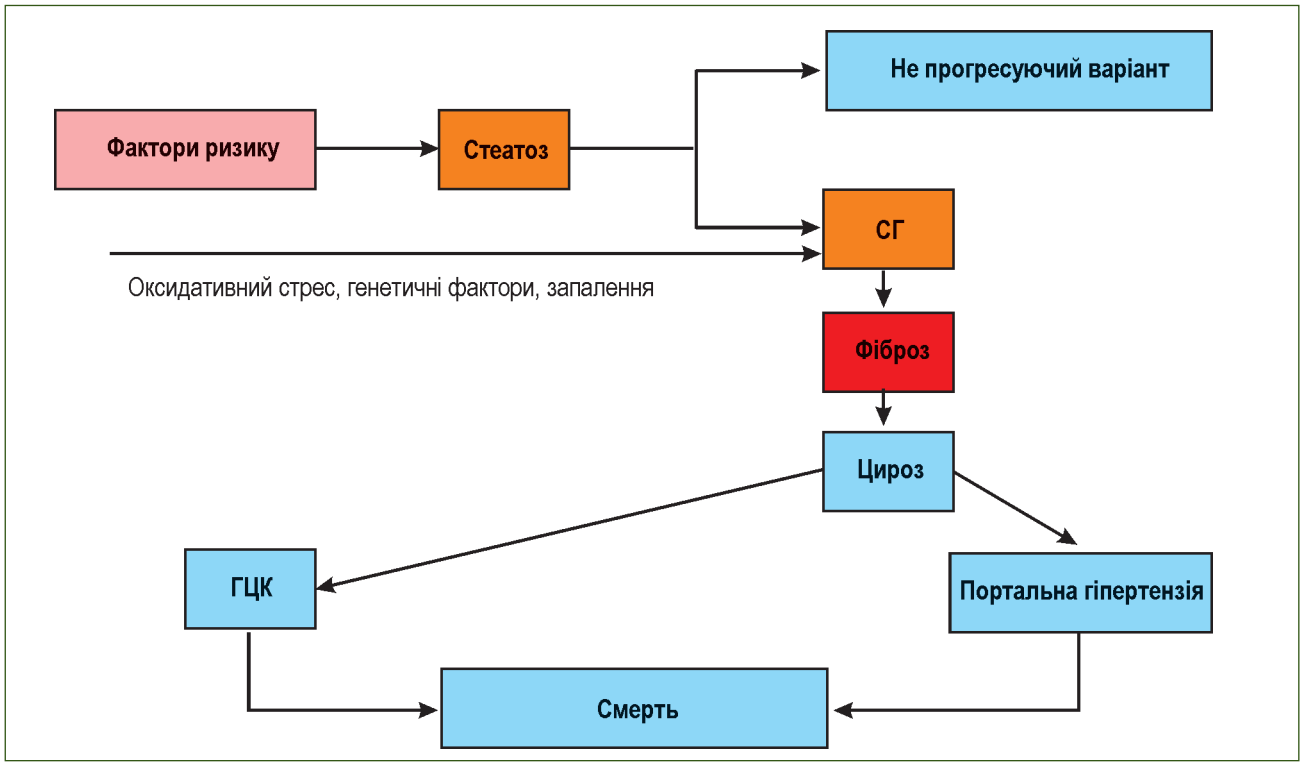

Рисунок 1 — Перебіг ЖХП

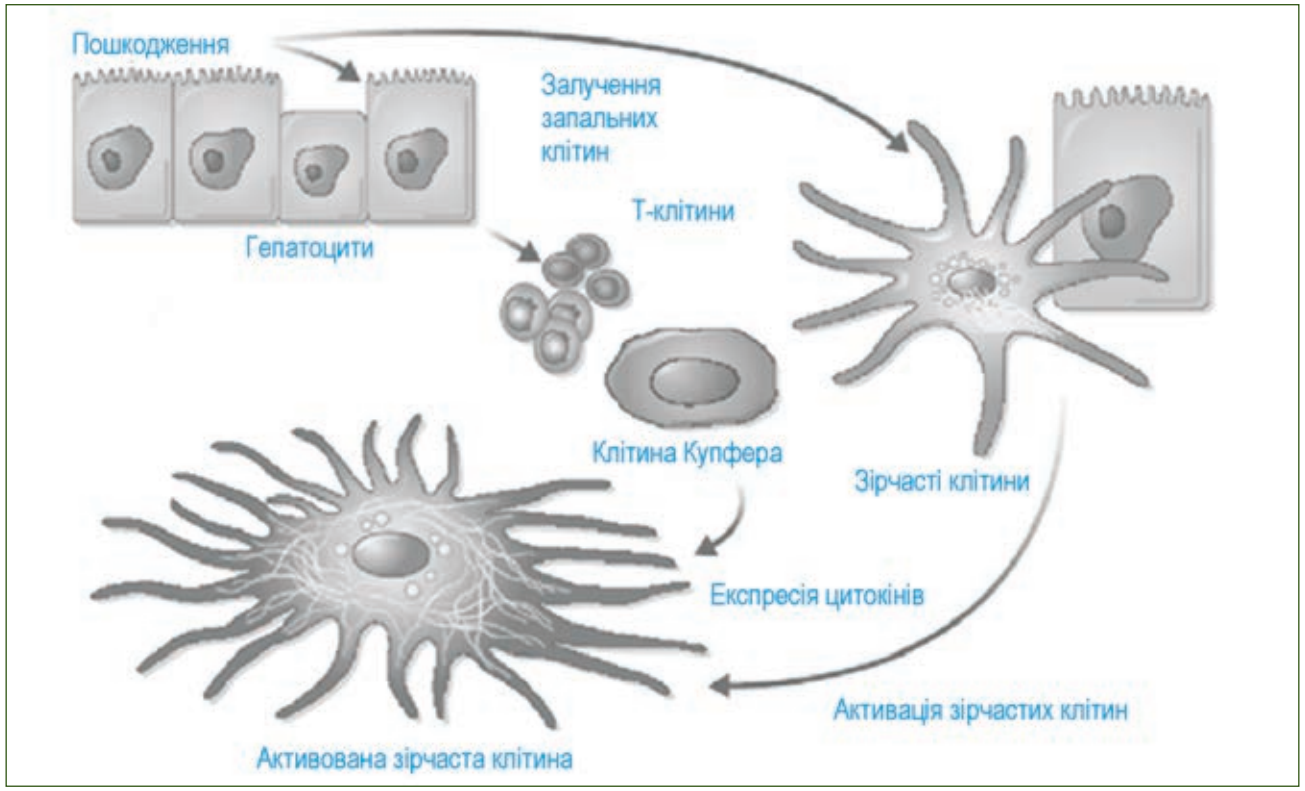

Рисунок 2 — Активація зірчастих клітин печінки (Rockey C., Friedman S., 2006)

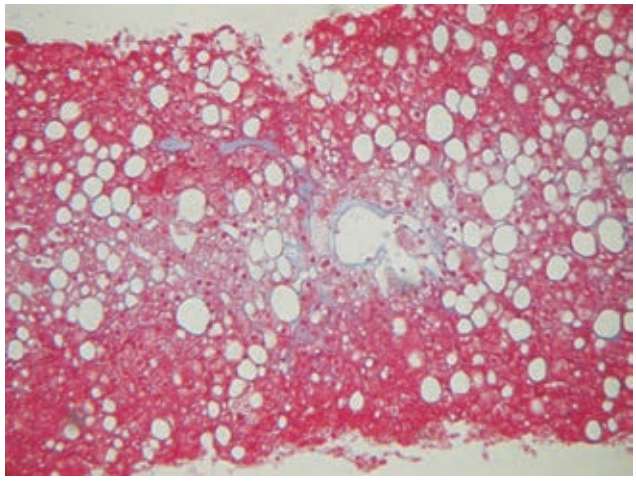

Рисунок 3 — Стеатоз печінки. Макровезикулярна форма. Зерниста дистрофія гепатоцитів. Перицелюлярний і перивенулярний фіброз. Забарвлення за Маллорі — Слінченко. × 200 (власне спостереження)

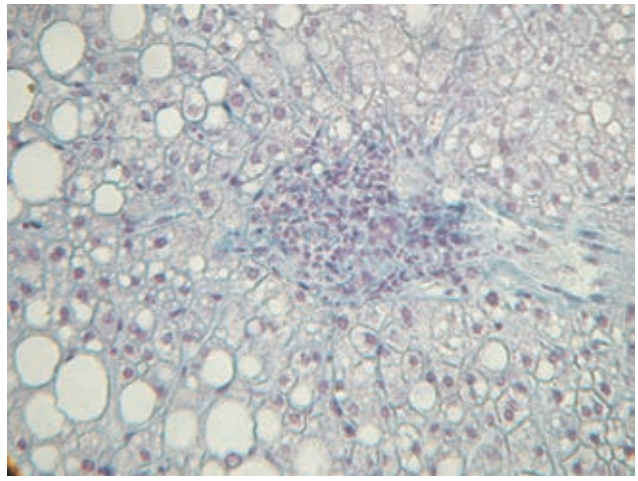

Рисунок 4 — Стеатогепатит. Макровезикулярна форма. Лімфоцитарна інфільтрація портальних трактів. Портальний та перицелюлярний фіброз. Цитоплазматичний холестаз. Моноцелюлярний дисемінований апоптоз гепатоцитів перипортальної зони. Забарвлення за Маллорі — Слінченко. × 400 (власне спостереження)

Істотну роль у процесах формування ФП при ЖХП відіграють зірчасті клітини печінки (ЗКП). Зірчасті клітини печінки (клітини Ito, ліпоцити печінки), які локалізуються у просторі Діссе (між гепатоцитами та ендотеліальним вистиланням синусоїдів), відіграють провідну роль у регуляції гомеостазу ретиноїдів (містять до 80 % вітаміну А організму), у ремоделюванні ПКМ, розвитку та регенерації печінки. Сьогодні існує гіпотеза, висунена A. Geerts (2001) та G. Ramadori (2002), згідно з якою основним джерелом надмірного ПКМ у процесі розвитку ФП є активовані клітини Ito. У результаті дії різних факторів ризику (вплив продуктів ПОЛ і прозапальних цитокінів та інших) активуються ЗКП, що локалізуються у безпосередній близькості до гепатоцитів (рис. 2).

Особливий інтерес у патогенезі розвитку й підтримки запально-некротичних і фібротичних змін при жировій хворобі печінки становлять процеси перекисного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту [6, 7]. Раніше нами встановлено, що в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки вже на стадії СП відзначається активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення системи антиоксидантного захисту з подальшим формуванням ФП першої та другої стадії, що було підтверджено гістологічним дослідженням [10] (рис. 3). При стеатогепатиті ми спостерігали частіше третю стадію ФП із переважанням перивенулярного, портального та перипортального фіброзу (рис. 4). На сьогодні доведено, що оксидативний стрес, реактивні форми кисню й ліпопероксидація відіграють ключову роль в ініціації і прогресуванні фіброгенезу [8, 10, 11] (рис. 5). Продукти ПОЛ (малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК), оксидієнові кон'югати (ОДК), шифові основи (ШО) беруть участь у процесі фіброгенезу при СП і СГ, підвищуючи продукцію макрофагами трансформуючого фактора росту β (ТФР-β), з одного боку, і продукцію колагену, активуючи зірчасті клітини, — з іншого (рис. 6) [6, 29].

Передбачається, що активовані ЗКП можуть частково нівелювати процес активації, наприклад, при дії каротиноїдів, або активації певних рецепторів, або при взаємодії з компонентами ПКМ, такими як фібрилярний колаген I типу, або з компонентами базальної мембрани. Процес активації містить проліферацію і фенотипову трансформацію ЗКП у міофібробласти. Цей механізм вважається центральним у розвитку ФП [2, 15, 25]. Трансформовані із ЗКП міофібробласти мають здатність не лише до синтезу ПКМ, але й до експресії та секреції багатьох про- і протизапальних цитокінів та факторів росту. Важливу роль у розвитку ФП відіграє основний профіброгенний цитокін — трансформуючий фактор росту β. Він не лише ініціює перетворення ЗКП на міофібробласти, але і посилює експресію матриксних генів, знижуючи вироблення ММП та збільшує вироблення їх ТІМП, а також індукує апоптоз гепатоцитів та інгібує проліферацію печінкових клітин [5, 7].

При прогресуванні ФП значно зменшується чисельна щільність ліпідоутримуючих ЗКП, при цьому частина популяції зберігає фенотип для здійснення метаболічної функції. Міофібробластоподібні ЗКП у стані фіброгенної активації характеризуються такими морфологічними ознаками: зменшення числа і подальше зникнення ліпідних крапель, осередкова проліферація ліпоцитів, гіперплазія гранулярної цитоплазматичної мережі та мітохондрій, імуногістохімічна експресія фібробластоподібних характеристик, у тому числі гладком'язового α-актину, і формування перицелюлярних колагенових волокон у просторі Діссе [21, 28]. На рис. 7 наведені основні зміни в печінці, що розвиваються при фіброзі.

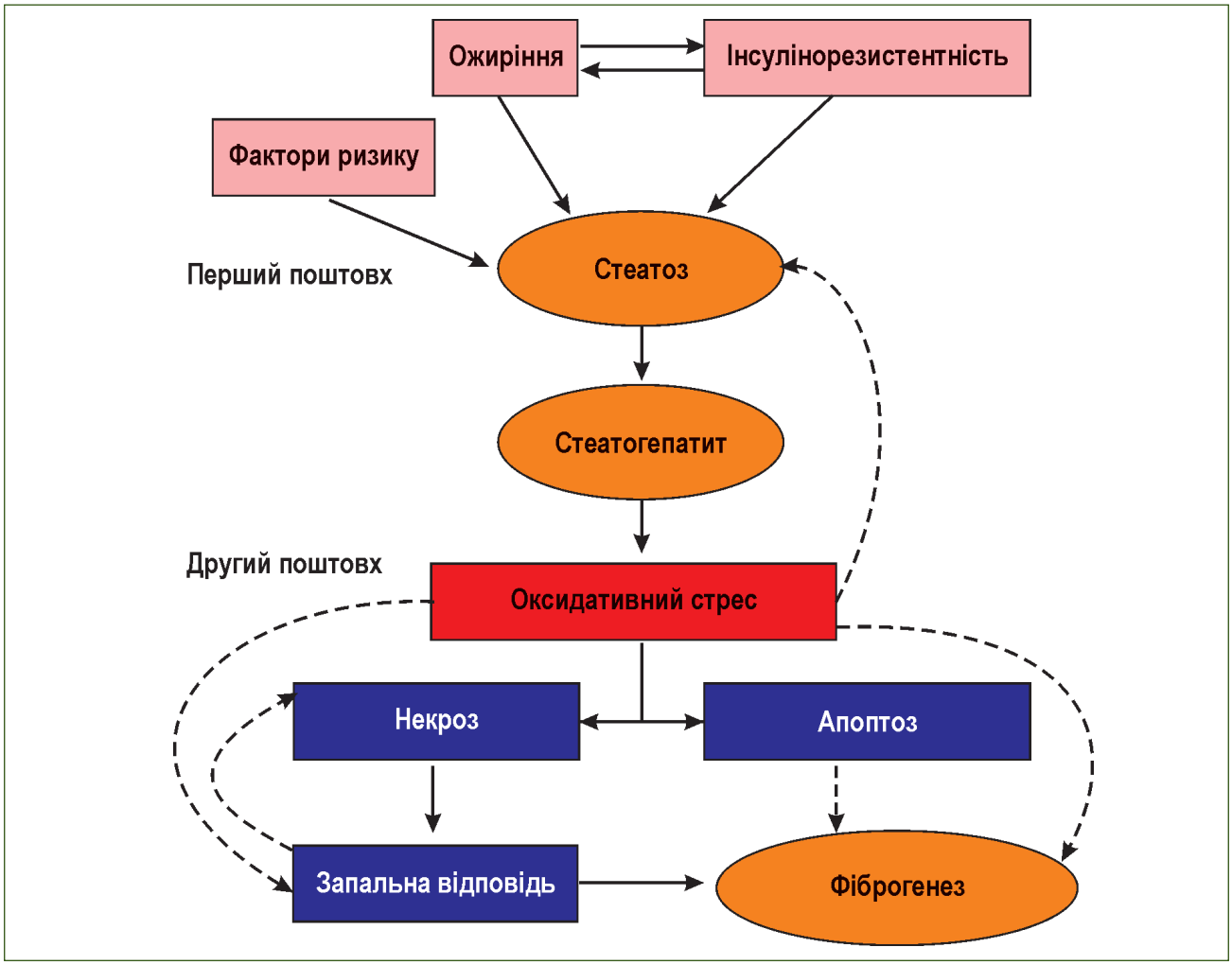

Рисунок 5 — Механізми розвитку фіброгенезу при жировій хворобі печінки

Фіброз на рівні центральних вен, синусоїдів або портальних судин лімітує нормальну гемодинаміку печінки, що призводить до скорочення метаболічно ефективної паренхіми, надалі — до портальної гіпертензії та порто-системного шунтування. Накопичення сполучної тканини у просторі Діссе порушує нормальний метаболічний трафік між кров'ю та гепатоцитами, перешкоджаючи кліренсу циркулюючих макромолекул, змінюючи міжклітинні взаємодії і призводячи до дисфункції клітин печінки [29]. Більшість сучасних досліджень, що торкаються ФП, сфокусовані на ролі ЗКП. Проте необхідно відмітити, що фактором фіброгенної трансформації ЗКП є ушкодження паренхіматозних клітин печінки — гепатоцитів. Різні цитопатичні дії призводять до зменшення чисельності популяції гепатоцитів та дисфункції мікрооточення паренхіматозних клітин із подальшою прогресуючою загибеллю гепатоцитів і розвитком ФП та ЦП [17, 19].

Таким чином, ЗКП є не статичною, а динамічною популяцією в тривимірній структурі тканинного мікрорайону печінки, що змінюється залежно від функціональної активності.

Фіброгенез печінки визначається співвідношенням профіброгенних і антифіброгенних факторів та розглядається як динамічний процес із включенням типового каскаду подій: ушкодженням, часто з компонентами оксидативного стресу, та мобілізацією запальних клітин, що реалізовують численні медіатори міжклітинної взаємодії, які й викликають подальшу пряму або опосередковану активацію ЗКП і клітин Купфера (табл. 1). Вважається, що на ранніх етапах фіброгенезу системи профіброгенних і протифіброгенних факторів послідовно активуються, що призводить до відносної рівноваги в їх дії: синтез не перевищує деструкцію компонентів ПКМ. Характерною особливістю фіброгенезу є різноспрямованість (одна клітина виробляє декілька цитокінів) і поліпотентність (різні клітини впливають на одну і ту ж функцію) клітин печінки, які визначають каскадний характер процесу [2, 15]. Важливо підкреслити, що, окрім паракринних та автокринних факторів взаємодії, існують і внутрішньоклітинні сигнали регуляції діяльності клітин, які беруть участь у фіброгенезі.

Окрім ЗКП, фіброгенний потенціал мають фібробласти, що походять із портальних судин невеликого розміру, які здатні до проліферації навколо

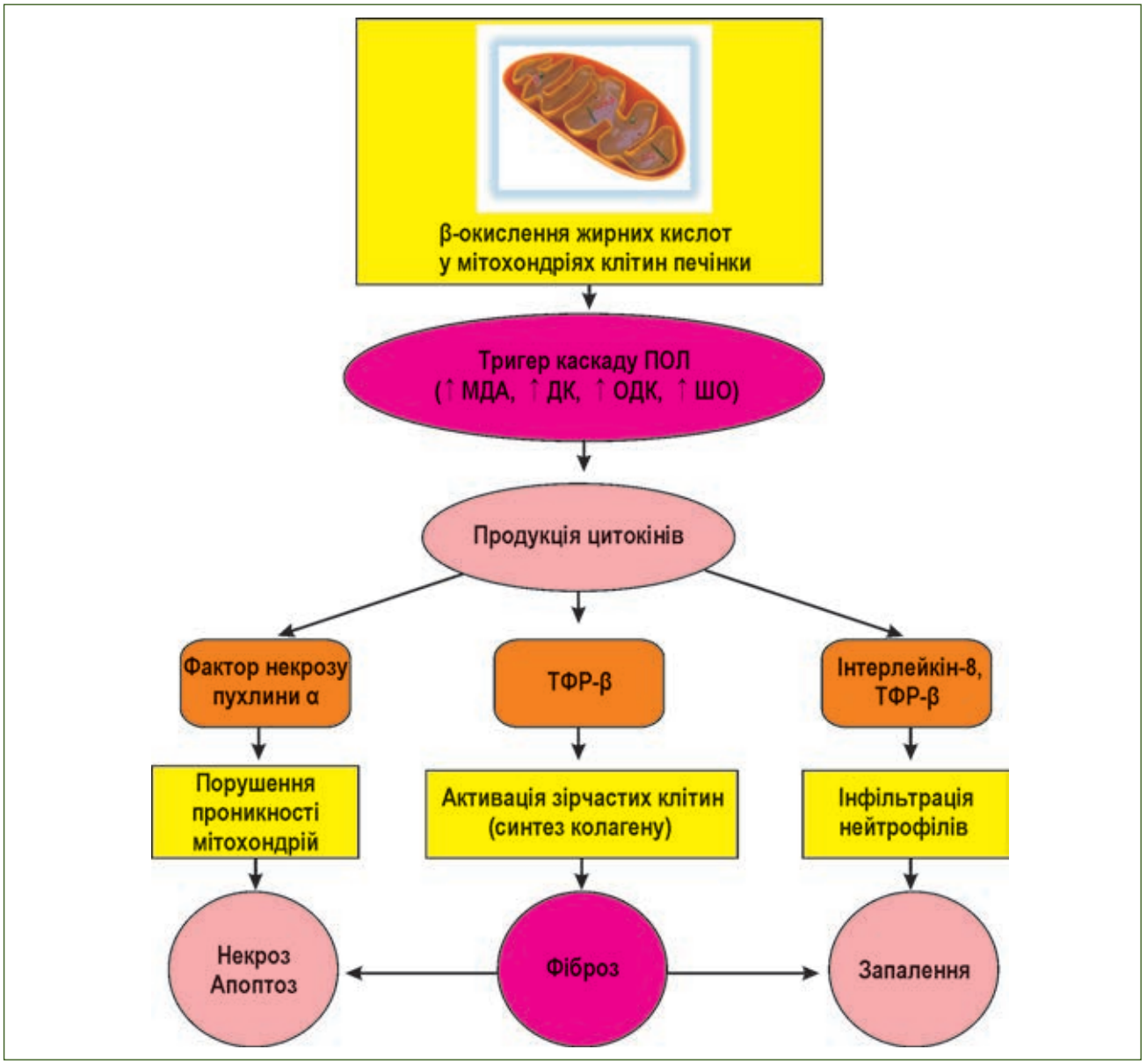

Рисунок 6 — Роль процесів ПОЛ у формуванні фіброзу печінки

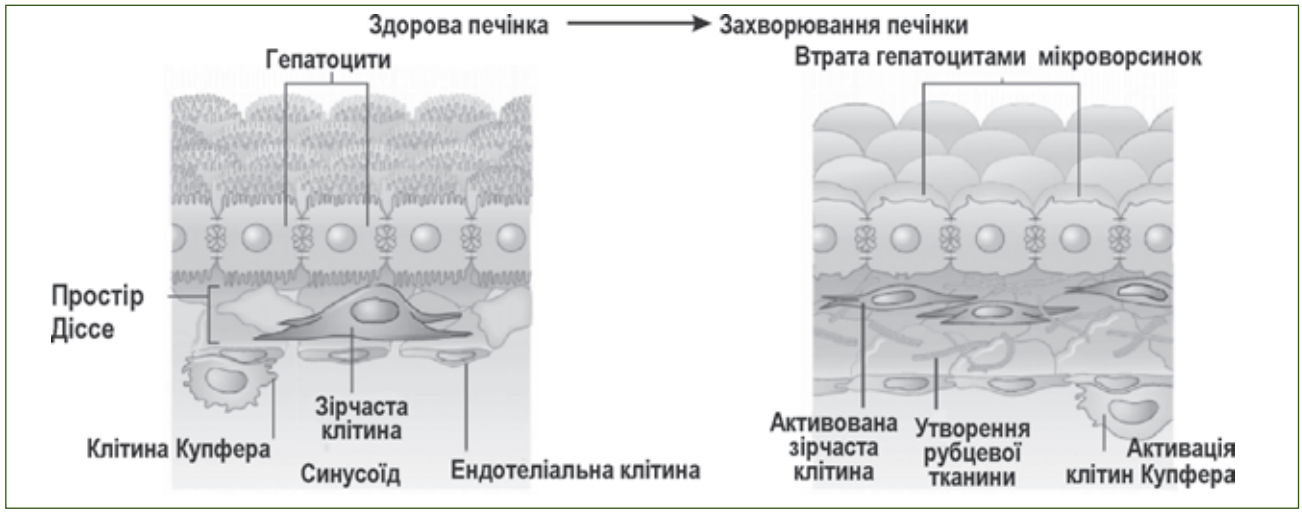

Рисунок 7 — Печінково-специфічні клітини у неушкодженій печінці (ліворуч) та при вираженому фіброзі (праворуч) (Rockey C., Friedman S., 2006)

проток печінки і накопичення колагену. Доведено, що ЗКП і портальні міофібробласти диференціюються у специфічні клітини-маркери і відповідають на апоптотичні стимули. У цілому ЗКП є основними клітинами, які беруть участь у фіброгенезі в перицентральній ділянці, а портальні міофібробласти домінують у випадку ушкодження навколо портальних трактів [8, 19].

Особлива увага сьогодні приділяється епітеліально-мезенхімальній трансформації епітеліальних клітин жовчних проток та гепатоцитів як можливому джерелу субпопуляції міофібробластів при ФП. Ці додаткові відомості розширюють механізми патогенезу ФП за допомогою збільшення знань про кількість матрикссинтезуючих міофібробластів в ураженій печінці [6, 8].

Кількість колагену, що відкладається фібробластами, безперервно регулюється за рахунок його синтезу та катаболізму. Цей процес контролюється різними ММП та їх ТІМП, що продукуються гранулоцитами, макрофагами, епідермальними клітинами та міофібробластами. Зрушення між цими двома механізмами (синтез та розпад) регулюють збільшення або зменшення кількості колагену в осередку ураження [4].

Прийнято вважати, що запалення зазвичай запобігає фіброзу. Результати експериментальних досліджень показали, що фіброз не обов'язково з'являється в усіх випадках після запалення, і це дозволяє припустити, що механізми регуляції фіброгенезу відрізняються від таких при запаленні [8, 12].

Сьогодні стало відомо, що перебіг ФП при ЖХП залежить як від генетичних факторів (ген спадкового гемохроматозу, ангіотензиноген, трансформуючий фактор росту β1), так і від негенетичних факторів (вік, ожиріння, цукровий діабет, гіпертригліцеридемія та ін.) [4]. Зіставлення генетичних досліджень із клінічним матеріалом продемонструвало роль генного поліморфізму у прогресуванні ФП у пацієнтів із ЖХП. Фіброгенез може бути результатом невеликих, але постійних ушкоджень печінки, які призводять до репарації тканини, підтверджуючи тим самим, що активація фіброзного процесу у вигляді відкладення ПКМ викликана не первинно клітинними порушеннями, а дією, що ушкоджує і повторюється впродовж певного періоду часу. Прогресування фіброзу, можливо, залежить від генного поліморфізму [16, 22].

Як швидко розвиваються фіброзні зміни в тканині печінки і від яких чинників це залежить?

Фіброз і цироз печінки можуть бути результатом практично будь-якого захворювання печінки. Виникненню ФП сприяють: зловживання алкоголем, хронічні вірусні гепатити В і С, автоімунні гепатити, дія токсинів (миш'яку, заліза, міді), прийом лікарських препаратів (аміодарон, аміназин, ізоніазид, метотрексат, метилдофа, толбутамід та ін.). Далі ми розглянемо захворювання вірусної й невірусної етіології, що найчастіше зустрічаються та при яких стеатоз і стеатогепатит можуть бути тригерами процесу фіброгенезу.

Вірусні ураження печінки

Є деякі вказівки на те, що вірусний гепатит С відіграє роль у розвитку стеатозу печінки, проте точний механізм цього впливу досі не з'ясований. Патогенез ФП при хронічних вірусних гепатитах пов'язаний з індукцією інфікованими гепатоцитами активності запальних клітин, що веде до стимуляції клітин Ito. Швидкість розвитку ФП у різних людей різна. У деяких хворих на гепатити В або С фіброз може залишатися без зміни або навіть регресувати з часом. Швидкість розвитку фіброзу залежить від багатьох чинників. Так, фіброз розвивається швидше у чоловіків, ніж у жінок, у літніх, ніж у молодих, особливо в людей віком понад 50 років [28]. ФП прискорюється на пізніших стадіях хвороби, коли імунна система пригнічена. Вірусне навантаження і генотип вірусу не мають вираженого впливу на розвиток фіброзу [26].

При хронічному вірусному ураженні печінки, зумовленому вірусним гепатитом В, у 30 % хворих із помірним ступенем активності від початку зараження до розвитку ФП із переходом у цироз печінки минає в середньому 13 років, при високому ступені активності цей термін скорочується до 3–4 років. При вірусному гепатиті С розвиток фіброзу й цирозу відбувається в середньому за 30 років від моменту інфікування. При цьому у 33 % хворих цей час може

Таблиця 1 — Профіброгенні та антифіброгенні фактори міжклітинної взаємодії

Профіброгенні фактори	*Антифіброгенні фактори*
Трансформуючий фактор росту β Трансформуючий фактор росту α Інтерлейкін-1 (ІЛ) ІЛ-2 ІЛ-6 Тромбоцитарний фактор росту Фактор хемотаксису моноцитів-1 Фактор росту фібробластів Тромбін Судинно-ендотеліальний фактор росту Ендотелін-1 Інсуліноподібний фактор росту	Фактор некрозу пухлини α (ФНП-α) Інтерферон γ ІЛ-10 Фактор росту гепатоцитів

скорочуватися до 13 років, а у 31 % — подовжуватися до 50 і більше років [12].

Алкогольна хвороба печінки

Розвиток фіброзу й цирозу безпосередньо пов'язаний зі зловживанням алкоголем. Основною ланкою фіброгенезу при алкогольній хворобі печінки є трансформація жиронакопичувальних клітин Ito у фібробласти під впливом трансформуючого фактора росту. Другою ланкою є активація перекисного окислення ліпідів. Окрім цього, етанол сприяє зростанню грамнегативної мікрофлори в кишечнику, підвищенню рівня ліпополісахаридів у портальній крові й активації клітин Купфера, які продукують ФНП-α, що діє на клітини Ito. ФП і цироз розвиваються у 8–15 % осіб, які систематично вживають алкоголь. Дозування алкоголю має індивідуальний характер. Ураження печінки починає розвиватися при вживанні 30 г етанолу на добу. При вживанні алкоголю 160 г на добу цироз печінки неминуче розвивається через 20 років [27].

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Патогенез фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки пов'язаний із гіперглікемією та інсулінорезистентністю, що ведуть до підвищення рівня вільних жирних кислот і стеатозу печінки, а вільні радикали і прозапальні цитокіни — до апоптозу гепатоцитів й активації запальних клітин із прогресуванням ФП. У 20–37 % пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки захворювання прогресує з розвитком вираженого ФП. У 20 % із них упродовж 20 років формуються цироз і печінково-клітинна недостатність. У ряді випадків ЦП формується в більш ранні терміни — упродовж 10 років. При первинному обстеженні вже в 30–40 % хворих на неалкогольний стеатогепатит виявляється ФП, у 10–15 % — формування несправжніх часточок [4, 14].

Фіброз печінки — оборотний процес?

Сьогодні залишаються нез'ясованими декілька питань щодо регресування ФП:

— Чи може фіброзна печінкова тканина повністю трансформуватися у нормальну? (Існують певні компоненти фіброзної тканини, які легко розщеплюються під впливом ММП, також існують інші компоненти (колаген I, III, IV типу), які дуже важко піддаються розщеплюванню і зворотному розвитку.)

— Чи оборотний фіброз при усіх захворюваннях печінки, включно з його переходом у цироз печінки з розвитком портальної гіпертензії?

— Чи можливо фармакологічними препаратами повністю сприяти регресуванню фіброзу в пацієнтів із дифузними хворобами печінки?

З урахуванням існування нерозв'язаних питань щодо регресування фіброзу термін «оборотність фіброзу печінки», що припускає повне повернення до нормальної гістологічної картини, буде доцільніше замінити на термін «регресування ФП», що означає морфологічне поліпшення без повного повернення до норми.

Довгий час ФП вважався необоротним патологічним станом. Однак ще 50 років тому були описані випадки оборотного розвитку ФП після ефективної терапії. Сьогодні запропонована модель, у якій заміщення сполучною тканиною розглядається як репаративний процес — відповідь на хронічне ураження печінки [4, 12].

У 1970-ті роки припускали, що виражений фіброз потенційно оборотний, подібні висловлювання були відображені в деяких клінічних доповідях. Фіброз печінки не описувався клінічно, і на нього менше звертали уваги аж до 1980-х років, коли вперше зірчасті клітини печінки стали розглядати як основні колагенопродукуючі клітини. І тільки в 1990-ті роки було показано, що навіть виражений фіброз печінки може мати оборотний розвиток. На експериментальній моделі фіброзу було доведено, що припинення дії на печінку ушкоджуючих чинників веде до регресування фіброзу [4]. У хворих спонтанне регресування фіброзу може зустрічатися після успішного лікування відповідних дифузних захворювань печінки. Ці спостереження описуються в пацієнтів із стеатозами і стеатогепатитами [7, 19]. Процес регресування може зайняти декілька років, час варіює залежно від причини, що викликала захворювання печінки, і тяжкості фіброзу.

Доведено, що фібрилярний колаген 1-го і 3-го типу деградує під впливом інтерстиціальної металопротеїнази (ММР-1, -8 і -13). Упродовж регресування фіброзу активність металопротеїнази підвищується, а потім швидко знижується при експресії TIMP-1. Деградація фібрилярних колагенових волокон може спостерігатися і при погіршенні взаємодії між активованими ЗКП і ПКМ, що може привести до апоптозу. Зменшення кількості активованих ЗКП шляхом апоптозу може припускати регресування фіброзу. Стимуляція рецепторів, що викликають загибель активованих ЗКП, і зниження чинників, які сприяють їх життєзабезпеченню, включно з TIMP-1, може вести до прискореного апоптозу ЗКП [8, 12, 14].

У нашому власному дослідженні було переконливо доведено, що при неалкогольній жировій хворобі печінки активація фіброзувальних реакцій поглиблюється із зростанням інтенсивності оксидативного стресу й інтенсивності синтезу колагену (підвищення вмісту в крові білковозв'язувального оксипроліну), вмісту в крові гексозамінів та гострофазового білка (церулоплазміну) на тлі зниження інтенсивності колагенолізу (зниження вмісту матриксної металопротеїнази-1, вільного оксипроліну в сироватці крові) [10, 11]. Регресування ФП спостерігалось при нормалізації цих показників.

Можливо виділити декілька факторів, що впливають на регресування фіброзу печінки:

— генетичні фактори;

— вплив етіологічних чинників (тривалість і вираженість дії цих чинників на печінкову тканину);

— локалізація, поширеність і стадія фібротичного процесу;

— давність існування фіброзної тканини;

— баланс між ММП і їх інгібіторами ТІМП.

Досягнутий прогрес у вивченні послідовних стадій дифузних захворювань печінки — стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз — привів до ясного розуміння того, що ФП підлягає регресуванню, і до реалістичних очікувань того, що ефективне лікування з обов'язковим усуненням основних етіологічних компонентів і факторів ризику стеатозу та стеатогепатиту істотно змінить ведення пацієнтів із дифузними хворобами печінки і забезпечить сприятливий прогноз навіть при вже розвинутому цирозі печінки [7].

Основні напрями в лікуванні фіброзу печінки містять усунення етіологічного чинника, відповідального за розвиток хронічного дифузного захворювання печінки і дію на основні ланки формування фіброзу. Ця стратегія продемонстрована для більшості захворювань печінки, у яких відома етіологія. До вказаних лікувальних заходів належать етіотропна терапія вірусних уражень (інтерферони, індуктори інтерферону, хіміопрепарати), відмова від вживання алкоголю, наркотичних і гепатотропних препаратів, елімінація надлишку заліза, міді. Сьогодні відсутні стандарти лікування фіброзу печінки. Сучасна антифібротична терапія повинна специфічно впливати на фіброз печінки, призначатися на тривалий період часу і мати гарну переносимість, а також ефективно впливати на зменшення депонування колагену без порушення нормального синтезу ПКМ.

Сьогодні проводиться активний пошук препаратів із спрямованою антифібротичною дією:

— елімінація ушкоджувального агента (інтерлейкіни, антиоксиданти — пригнічення фібротичних процесів у відповідь на оксидативний стрес);

— пригнічення профібротичної активності ЗКП (есенційні фосфоліпіди (ЕФЛ), інтерферони, фактор росту гепатоцитів, глюкокортикостероїди);

— підтримання активної антифібротичної активності ЗКП (антагоністи ТФР-β1 — зменшують синтез матриксу і підсилюють його розпад; оксид азоту, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) — пригнічують проліферацію клітин Ito);

— вплив на секрецію колагенів зірчастими клітинами печінки (ЕФЛ, інгібітори АПФ, інтерферон γ, антагоністи ендотелінових рецепторів — зменшують фіброз);

— посилення розпаду колагенового матриксу (металопротеїнази, антагоністи тканинного інгібітору ММП; антагоністи ТФР-β1 — знижують активність ТІМП і підвищують активність ММП).

Антифібротичний ефект відзначений у пентоксифіліну, що виявляється через поліпшення мікроциркуляції, зниження проліферативної активності ЗКП. У цьому препараті виявляються антиоксидантні властивості, здатність пригнічувати активність ФНП-α і знижувати колагеноутворення. При вірусному гепатиті С продемонстрована здатність вітаміну Е інгібувати активність ЗКП [25].

Перспективним видається використання з антифібротичною метою препаратів із гепатопротекторними властивостями: есенційних фосфоліпідів, урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). При проведенні клінічних досліджень було виявлено, що поряд із протизапальною, антиоксидантною, антитоксичною, гіполіпідемічною та антиканцерогенною дією гепатопротектори мають виражений антифібротичний ефект. Це пов'язано із впливом на трансформуючий фактор росту β та експресію генів у клітинах Ito, а також із підвищенням кліренсу вільних радикалів і безпосереднім пригніченням синтезу колагену [28]. У нашому власному дослідженні було продемонстровано вплив ЕФЛ і УДХК як ефективних засобів патогенетичної терапії хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит, що сприяють підсиленню активності системи протирадикального захисту та гальмуванню фіброзувальних реакцій у печінці.

Сьогодні як самостійний напрям, що ґрунтується на принципах доказової медицини, може розглядатися терапія ЕФЛ [9, 13]. Есенційні фосфоліпіди — складні речовини, до складу яких входять дигліцеридні ефіри фосфатидних і ненасичених жирних кислот (в основному олеїнової і лінолевої). ЕФЛ є важливим структурним елементом клітинних мембран і мембран органел гепатоцитів. Фосфоліпіди регулюють проникність мембран, активність мембранозв'язаних ферментів, забезпечуючи нормальні процеси окислювального фосфорилювання, нормалізують біосинтез фосфоліпідів і загальний ліпідний обмін при ушкодженнях гепатоцитів. Відновлюють мембрани гепатоцитів шляхом структурної регенерації і за рахунок конкурентного інгібування окислювальних процесів: вбудовуючись у біомембрани, ненасичені жирні кислоти здатні переймати на себе токсикогенні дії замість мембранних ліпідів. Сприяють регенерації клітин печінки, стабілізують фізико-хімічні властивості жовчі [1, 3].

У 1980-х роках було продемонстровано антифібротичний ефект ЕФЛ *in vitro і in vivo* (при алкогольній хворобі печінки). Подібний ефект пояснюють впливом на зірчасті (колагенопродукуючі) клітини печінки. Введення поліенілфосфатидилхоліну знижує рівень активації зірчастих клітин і продукцію проколагену. В експериментах введення ЕФЛ тваринам на тлі алкоголізації зменшувало кількість зірчастих клітин у тканині печінки, що перешкоджало розвитку фіброзу [20]. На підставі переконливих експериментальних доказів можна стверджувати, що ЕФЛ мають цікавий профіль як антифіброгенний засіб. Антифібротичний ефект есенційних фосфоліпідів викликає найбільший практичний інтерес і реалізується за допомогою декількох механізмів. Зниження рівня білка проколагену III [23], альбумінзв'язувального гідроксипроліну [24], пригнічення окислювального стресу, інактивація кліт-

тин Ito, зменшення апоптозу гепатоцитів, модулювання імунологічної реакції на клітинному рівні і, особливо, поліпшення гістологічної картини у фармакологічних і клінічних дослідженнях [20, 23, 24] підтримали ґрунтоване на патогенезі припущення, що ЕФЛ корисні для профілактики й лікування фіброзу печінки. Фармакологічно досягнута і підтверджена регресія фіброгенезу й фіброзу є вражаючим досягненням ЕФЛ. Мембранорегулюючі ефекти ЕФЛ уповільнюють прогресування захворювання, нормалізуючи самопочуття пацієнтів [1, 13].

До нової генерації гепатопротекторів належить препарат Енерлів®, до складу якого входять знежирені соєві фосфоліпіди з максимальним ступенем очищення, а концентрація фосфатидилхоліну становить у середньому 76 % — показник, недосяжний для більшості препаратів ЕФЛ, наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку. Безперечною перевагою препарату Енерлів® є форма випуску у вигляді герметичних желатинових капсул, завдяки чому лікарський препарат має рідку консистенцію, що покращує доступність діючої речовини. Відсутність у складі препарату Енерлів® барвників, детергентів і смакових добавок, здатних істотно змінити характеристики препарату і його біодоступність, а також привести до токсичних або алергічних явищ, мінімізує вірогідність виникнення побічних ефектів [13].

Таким чином, стеатоз і стеатогепатит є тригерами процесу фіброгенезу, і сьогодні саме цю патологію можна назвати наріжним каменем хронічної патології печінки. Саме стеатоз і стеатогепатит обумовлюють, формують і запускають фіброгенез із подальшим розвитком цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, тому рання діагностика й лікування стеатозу і стеатогепатиту сьогодні надзвичайно актуальні і повинні бути завданням великих наукових досліджень у клініці внутрішньої медицини.

Призначення ЕФЛ у пацієнтів із ЖХП є доцільним із позиції доказової медицини. А факти, які ми маємо в розпорядженні на сьогодні, говорять про те, що практично всі захворювання печінки містять пов'язані з мембраною дефекти і можуть перебігати з розвитком фіброзу, тому фосфоліпіди у складі препарату Енерлів® можуть розглядатися як базова терапія при ЖХП.

Список літератури

1. Бакулин И.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер // Cons. Med. Гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 72-76.

2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.

3. Маев И.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Е.Г. Лебедева, Е.В. Зайцева // Cons. Med. Гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — С. 34-37.

4. Массимо Пинциани. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / Массимо Пинциани // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 5. — С. 4-9.

5. Павлов Ч.С. Возможности обратимости цирроза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, М.С. Томкевич // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 1. — С. 20-29.

6. Павлов Ч.С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — Том XV, № 2. — С. 13-20.

7. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Мистецтво лікування. — 2005. — № 3(19). — С. 58-63.

8. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 2. — С. 3-10.

9. Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды: старые субстанции — новые технологические решения / Ю.П. Успенский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — № 5. — С. 24-26.

10. Філіппова О.Ю. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки з патологією біліарного тракту / О.Ю. Філіппова // Вісник морфології. — 2010. — № 16(4). — С. 831-834.

11. Філіппова О.Ю. Патогенетична значущість метаболічних порушень і зміна маркерів фіброзу печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки і біліарною патологією / О.Ю. Філіппова // Актуальні питання медичної науки та практики. — 2010. — Випуск 77, Т. 2. — Книга 1. — С. 428-433.

12. Чуелов С.Б. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах / С.Б. Чуелов, А.Л. Россина // Детские инфекции. — 2007. — № 4. — С. 34-40.

13. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени: патогенетическое обоснование и данные доказательной медицины // Здоров'я України (по материалам научно-практической конференции «V Украинская гастроэнтерологическая неделя»). — 2012. — № 3(25). — С. 37.

14. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesini et al. // Hepatol. — 2007. — Vol. 45. — P. 846-854.

15. Argo C.K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi, S.H. Caldwell // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51. — P. 371.

16. Browning J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114(2). — P. 147-152.

17. Cheung O. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease / O. Cheung, A.J. Sanyal // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25. — P. 230-237.

18. Friedrich-Rust M. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography / M. Friedrich-Rust, K. Wunder, S. Kriener, F. Sotoudeh, S. Richter, J. Bojunga // Radiology. — 2009. — Vol. 252. — P. 595-604.

19. Guha I.N. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers / I.N. Guha, J. Parkes, P. Roderick, D. Chattopadhyay, R. Cross, S. Harris // Hepatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 455-460.

20. Gundermann K.-J. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases / K.-J. Gundermann, A. Kuenker, E. Kuntz, M. Drozdzik // Pharmacological Reports. — 2011. — Vol. 63. — P. 643-659.

21. Gutierrez-Ruiz M. Liver fibrosis: searching for cell model answers / M. Gutierrez-Ruiz, L.E. Gomez-Quiroz // Liver In. — 2007. — Vol. 27. — P. 434-439.

22. Henderson N.C. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution / N.C. Henderson, J.P. Iredale // Clinical Science. — 2007. — Vol. 112. — P. 265-280.

23. Hu G. Polyunsaturated phosphatidylcholine (Essentiale) in the treatment of alcoholic liver disease and fatty liver disease, a systematic review (Chinese) / G. Hu, K. Liu, L. Zhao // Liver. — 2005. — Vol. 10. — P. 5-7.

24. Hu G.-P., Liu K., Wang S., Tang H., Zhao L.-S. Polyunsaturated phosphatidylcholine (Essentiale) for chronic hepatitis, a systematic review (Chinese) / G-P. Hu, K. Liu, S. Wang, H. Tang, L-S. Zhao // Chin. J. Evidence-Based Med. — 2005. — Vol. 5. — P. 543-548.

25. Iacobellis A. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis / A. Iacobellis, M. Marcellini, A. Andriulli, F. Perri, G. Leandro, R. Devito, V. Nobili // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 7821-7825.

26. Leroy V. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / V. Leroy, M.N. Hilleret, N. Sturm, C. Trocme, J.C. Renversez, P. Faure // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 775-782.

27. Naveau S. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau, G. Gaude, A. Asnacios, H. Agostini, A. Abella, N. Barri-Ova // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 97-105.

28. Nobili V. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo, M.Marcellini, R . Cross, D. Newman // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 160-167.

29. Wong V.W. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong, J. Foucher, H.L. Chan, B. Le Bail // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 454-4.

Отримано 07.06.13

Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМНУ»,
г. Днепропетровск
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

СТЕАТОЗ И СТЕАТОГЕПАТИТ — ТРИГГЕРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА?

Резюме. В статье отображены современные взгляды на процессы фиброгенеза у пациентов с жировой болезнью печени. Показано, что стеатоз и стеатогепатит являются основными триггерами процесса фиброгенеза. Описаны современные механизмы формирования фиброза печени. Обсуждаются вопросы обратимости фиброза при болезнях печени, в частности при жировой болезни печени. Представлены основные направления антифиброзной терапии. Назначение эссенциальных фосфолипидов у пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом с явлениями фиброза является целесообразным с позиции доказательной медицины. К новой генерации гепатопротекторов относится препарат Энерлив®, в состав которого входят обезжиренные соевые фосфолипиды с максимальной степенью очистки, а концентрация фосфатидилхолина составляет в среднем 76 % — показатель, недостижимый для большинства препаратов эссенциальных фосфолипидов, присутствующих на отечественном фармацевтическом рынке. Диффузные болезни печени включают связанные с мембраной дефекты и могут протекать с развитием фиброза, поэтому назначение фосфолипидов в составе препарата Энерлив® может рассматриваться как базовая терапия при жировой болезни печени.

Stepanov Yu.M., Filippova O.Yu.
State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
State Institution «Dnipropetrovsk State Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ARE STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS TRIGGERS OF HEPATIC FIBROGENESIS?

Summary. The article displays current views on the process of fibrogenesis in patients with fatty liver disease. It is shown that steatosis and steatohepatitis are the main triggers of the process of fibrogenesis. Modern mechanisms of hepatic fibrosis were described. The issues of reversibility of fibrosis in liver diseases, particularly in fatty liver disease, are discussed. The main directions of antifibrotic therapy are shown. Administration of essential phospholipids in patients with hepatic steatosis and steatohepatitis with signs of fibrosis is appropriate from the perspective of evidence-based medicine. Enerliv® is a new generation of hepatoprotectors, it consists of fat-free soy phospholipids with a maximum degree of purity, and the concentration of phosphatidylcholine is an average of 76 % — a parameter unattainable for most preparations of essential phospholipids present in the domestic pharmaceutical market. Diffuse liver disease include membrane-associated defects and can proceed with the development of fibrosis, so the administration of phospholipids in a preparation Enerliv® can be considered as a basic therapy for fatty liver disease.