

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕЦИРРОТИЧЕСКИМ ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Л.К. ТАШЕНОВА, Ю.П. ШУМКОВ, И.О. ГРИДИН, Б.Б. КАМАЛОВА, Б.Е. ЕРДАШ  
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Бедельбаева Г.Г.

В статье приводятся современные представления о тактике ведения и терапевтических возможностях в лечении нецирротического фиброза печени. Характерной чертой для портальной гипертензии, развивающейся в отсутствие цирроза печени, является отсутствие признаков печеночной недостаточности либо их меньшая выраженность и появление на поздних стадиях развития. Представлен подробный анализ антифибротической терапии.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз.

**Для цитирования:** Бедельбаева Г.Г., Ташенова Л.К., Шумков Ю.П., Гридин И.О., Камалова Б.Б., Ердаш Б.Е. Рекомендации по ведению пациентов с нецирротическим фиброзом печени // Медицина (Алматы). – 2018. – №10 (196). – С. 22-28

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ЦИРРОЗ БОЛМАҒАН БАУЫР ФИБРОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЖҮРГІЗУ БОЙЫНША ҰСЫНЫСТАР

Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Л.К. ТӘШЕНОВА, Ю.П. ШУМКОВ, И.О. ГРИДИН, Б.Б. КАМАЛОВА, Б.Е. ЕРДАШ  
С.Ж. Асфендияров атындағы Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Мақалада цирроз болмаған бауыр фиброзын емдеудегі терапевтік мүмкіндіктер мен жүргізу тактикасы туралы заманауи түсініктер берілген. Бауыр циррозы болмаған кезде дамитын порталдық гипертензияға тән ерекшелік бауыр жеткіліксіздігі белгілерінің болмауы немесе олардың аз айқындылығы және дамудың кейінгі сатыларында пайда болуы болып табылады. Антифибротикалық терапияның толық талдауы ұсынылған.

**Негізгі сөздер:** порталды гипертензия, цирроз болмаған бауыр фиброзы.

### S U M M A R Y

#### RECOMMENDATIONS ABOUT MAINTAINING PATIENTS LIVER FIBROSIS IN ABSENCE OF CIRRHOSIS

GG BEDELBAEVA, LK TASHENOVA, YUP SHUMKOV, IO GRIDIN, BB KAMALOVA, BE ERDASH  
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

In article modern ideas of tactics of maintaining and therapeutic opportunities are given in treatment of liver fibrosis in absence of cirrhosis. Characteristic feature for the portal hypertension developing in absence of cirrhosis is the lack of symptoms of a liver failure or their smaller expressiveness and emergence at late stages of development. The detailed analysis of antifibrosis therapy is submitted.

**Keywords:** portal hypertension, liver fibrosis in absence of cirrhosis.

**For reference:** Bedelbayeva GG, Tashenova LK, Shumkov YuP, Gridin IO, Kamalova BB, Erdash BE. Recommendations about maintaining patients liver fibrosis in absence of cirrhosis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;10(196):22-28 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-196-10-22-28

**Контакты:** Бедельбаева  
Гульнара Габдуалиевна,  
д-р мед. наук, профессор,  
заведующая кафедрой  
терапии Института  
последипломного образования  
Казахского национального  
медицинского университета  
им. С.Д. Асфендиярова,  
г. Алматы. E-mail: bedelbaeva@  
mail.ru

**Contacts:** Gulnara G  
Bedelbayeva, Doctor of Medical  
Sciences, Professor, Head of  
Department of the Faculty of  
postgraduate education of the  
Asfendiyarov Kazakh National  
Medical University.  
E-mail: bedelbaeva@mail.ru

Принято 02.10.2018

**Н**ецирротический фиброз печени - нередкая болезнь, а редкий диагноз встречается в клинической практике значительно чаще, чем диагностируется, это объясняется малой информированностью врачей с вытекающим отсюда недостаточно целенаправленным поиском клинических симптомов.

На НФП во всем мире приходится 3–5% всех пациентов с портальной гипертензией (ПГ). Заболевание отмечается в странах с низким социально-экономическим развитием: в Индии заболеваемость НФП составляет 15–23% случаев ПГ. Улучшение гигиены и уровня жизни может объяснить снижение заболеваемости НФП в Японии в последние де-

сятилетия и низкую распространенность в западных странах. В западной популяции средний возраст на момент постановки диагноза составляет 40 лет (средний возраст начала заболевания у пациента НФП – от 25 до 35 лет). В Европе и США НФП является более распространенным у женщин (М:Ж = 1:3).

Основными этиологическими факторами считаются недоедание, токсины, рецидивирующие кишечные инфекции. К системным факторам риска относят миелопролиферативные заболевания – эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз, мутацию G20210A в гене протромбина в гетерозиготном состоянии, осложнения

после оперативных вмешательств на панкреатобилиарной системе. К более редким причинам возникновения НФП относятся шистосомоз, узловая регенеративная гиперплазия, частичная узловая трансформация, пелиоз и врожденный фиброз печени, омфалит (воспалительный процесс пупка и околопупочной области), перенесенный пупочный сепсис в ранний неонатальный период.

Патофизиологические механизмы, вызывающие НФП, остаются в основном неизвестными. Пациенты обычно имеют как признаки и симптомы ПГ: спленомегалия, тромбоцитопения и варикозное кровотечение, так и могут встречаться дополнительные, связанные с печенью осложнения: асцит, печеночная энцефалопатия, тромбоз воротной вены или печеночная недостаточность. В патогенезе НФП рассматриваются иммунологические расстройства, хронические инфекции, лекарства или ксенобиотики (токсины), генетические нарушения и протромботические состояния.

*Заболевания, связанные с нецирротическим фиброзом печени:*

1. Иммунологические нарушения: общий переменный иммунодефицит; болезни соединительной ткани; болезнь Крона; трансплантация цельных органов.

2. Инфекции: бактериальные кишечные инфекции; вирус иммунодефицита человека.

3. Лекарственные препараты и токсины: производные тиопурина (диданозин, азатиоприн, цистиогуанин); мышьяк; витамин А.

4. Генетические расстройства: синдром Адамса–Оливера; синдром Тернера; дефицит фосфоманнозоизомеразы; семейные случаи.

5. Протромботические состояния: наследственные тромбофилии; миелопролиферативные новообразования; антифосфолипидный синдром.

*Кишечная инфекция (E. coli)* может вызвать рецидивирующую септическую эмболизацию и последующую непроходимость небольших ветвей портальной вены, что является пусковым механизмом развития НФП. Высокая распространенность НФП в низких социально-экономических зонах с высоким уровнем абдоминальных инфекций в раннем детском возрасте подтверждает эту теорию. Брюшные инфекции и эпизоды диареи в раннем детстве приводят к портальной пиемии, пилефлебиту, тромбозу, склерозу и обструкции мелких и средних ветвей воротной вены. Бактериальные и вирусные воздействия приводят к повреждению сосудистых стенок внутрипеченочных ветвей воротной вены с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в перипортальном пространстве. Различные эндогенные факторы (инфекционные агенты, цитокины, факторы свертывания, тромбин) активируют звездчатые клетки в перисинусоидальных пространствах долек печени и фибробласты в портальных трактах и являются одними из факторов формирования перисинусоидального фиброза при НФП. Проведенные экспериментальные исследования подтвердили тот факт, что введение инъекций *E. coli* в портальную вену приводит к развитию НФП. В западных странах сообщается о наличии НФП у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Длительная монотерапия или кратковременное комбинированное лечение дида-

нозином и ставудином являются независимыми факторами риска для развития НФП, предполагая потенциальную роль митохондриальной токсичности.

Мультицентровые исследования E. Vispo и соавторов (2010) и J.N.L. Schouten и соавторов (2014) продемонстрировали генетическую предрасположенность к развитию НФП у ВИЧ-инфицированных пациентов [14, 17]. Авторы считают, что для выявления окончательной этиопатогенетической роли диданозина (этот препарат широко использовался для лечения ВИЧ в прошлом) в развитии НФП следует проводить дальнейшие исследования. Высокая распространенность гиперкоагуляции, главным образом из-за дефицита белка S, может привести к сосудистой непроходимости, что отмечается у пациентов с ВИЧ-ассоциированным НФП [21].

*Лекарственные и химические вещества* могут быть связаны с развитием НФП: азатиоприн, 6-тиогуанин и мышьяк в качестве раствора Фаулера (арсенит калия) для лечения псориаза являются наиболее часто сообщаемыми препаратами, вызывающими заболевание [3, 5, 7, 17, 26–28]. Мышьяк, мономеры винилхлорида, меди сульфат, а также длительное назначение метотрексата, 6-меркаптопурина и кортикостероидов, гипервитаминоз А могут вызывать гистологические изменения, похожие на НФП. Повреждение обусловлено действием токсичных метаболитов лекарственных веществ и обычно локализуется в перипортальной зоне, хотя при приеме метотрексата возможно развитие перипортального фиброза. Обнаружено, что развитие фиброза печени, вызванного мышьяком, связано с истощением антиоксидантной системы печени с последующим перексидативным повреждением липидных мембран, высоким уровнем окислительного стресса в гепатоцитах и уровнями IL-6 и TNF-альфа [10]. При гипервитаминозе А увеличиваются количество и размеры липидных включений в звездчатых клетках. Это состояние обычно остается бессимптомным длительное время, но постепенно приводит к развитию перисинусоидального фиброза и даже цирроза печени с ПГ. Развитие перисинусоидального фиброза является следствием активации звездчатых клеток – их миофибробластической трансформации. Маркером этого процесса является экспрессия в цитоплазме этих активированных клеток гладкомышечного  $\alpha$ -актина, тогда как для неактивированных звездчатых клеток характерна экспрессия ретинолсвязывающего протеина-1. Миофибробласты приобретают способность к сокращению (что нарушает гемодинамические свойства синусоидов) и синтезу коллагена, который накапливается в пространствах Диссе, формируя картину перисинусоидального фиброза [2].

*Семейные случаи* НФП и наличие его основных гистологических признаков выявлены при врожденных расстройствах, таких как синдром Адамса–Оливера, болезнь Тернера, что указывает на роль возможного генетического компонента в развитии НФП [18, 29–33]. Имеются данные об ассоциации между HLA-DR3 и НФП, что также поддерживает иммуногенетическую основу этого расстройства [8, 31]. На развитие заболевания оказывает влияние и генетически обусловленные факторы Y, которые приводят к деградации матричных белков соединительной ткани печени.

В западных странах НФП часто ассоциируется с иммунологическими нарушениями. У пациентов с системным склерозом усиленный фиброгенез, по-видимому, играет большую патогенетическую роль. Кроме того, при системной красной волчанке установлено, что интерференция иммуноглобулина с образованием простаглицлина увеличивает вероятность развития микротромбоза. У пациентов с целиакией повышение IgA антикардиолипиновых антител может быть ответственным за облитерацию мелких сосудов. Установлено, что 70% пациентов с первичными гипогаммаглобулинемиями имеют гистологические признаки НФП. Кроме того, у пациентов с НФП отмечается уменьшение соотношения супрессор/цитотоксичные Т-лимфоциты, снижение соотношения лимфоцитов Т4/Т8. Имеются данные об увеличении молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и увеличении растворимого TNF-рецептора I и II без какого-либо значительного увеличения уровня TNF в крови пациентов с НФП, что характерно для пациентов с НФП в Японии. Повышенный ответ Th1 с незначительной клеточной инфильтрацией и снижением клеточного иммунитета наблюдается при НФП. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) является еще одной молекулой, вовлеченной в патогенез идиопатической ПГ. CTGF функционирует как один из нижестоящих эффекторов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который является сильным фиброгенным цитокином. CTGF также опосредует индуцированный TGF- $\beta$  синтез коллагена.

*Тромбофилия* играет доминирующую роль в развитии НФП [6, 11, 35]. Наличие облитерирующей портальной венопатии сопровождается плотными отложениями эластических волокон в образцах печени пациентов с НФП и свидетельствует о предыдущих тромботических эпизодах с наличием организованных старых тромбов в воротах портальной вены [6, 12].

Таким образом, НФП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая может быть результатом различной степени портальной венозной травмы [10].

Следует подчеркнуть, что независимо от провоцирующих факторов и клинических различий для фиброзных нарушений любой локализации характерным является наличие персистирующего агента, поддерживающего продукцию факторов роста фибробластов, протеолитических ферментов, ангиогенных факторов и фиброгенных цитокинов, стимулирующих отложение соединительнотканых элементов, вызывающих ремоделирование нормальной печеночной архитектоники.

Дальнейшая картина заболевания, касающаяся обратного развития или прогрессирования НФП, зависит от состояния иммунной системы, генетических нарушений, возраста пациента на фоне воздействия отрицательных экологических факторов, своевременной патогенетически оправданной антифибротической терапии. Все это приводит к повышенной выработке коллагена в перисинусоидальных пространствах Диссе. Это провоцирует возникновение пресинусоидального блока со снижением интенсивности кровотока и развитием диффузного флебосклероза внутрипеченочных ветвей воротной вены, вызывающих облитерирующие изменения в них и приводящих к портальной гипертензии. В дальнейшем процессы скле-

розирования внутрипеченочных ветвей портальной вены могут переходить на ее основной ствол. В более редких случаях возможно развитие склероза практически одновременно в воротной и селезеночной венах. Описаны и появления фиброза печени при тромбозе этих вен.

Установлена четкая коррелятивная связь между уровнем внутрипеченочного давления и накоплением пресинусоидального коллагена. Имеется предположение, что синусоидальная ПГ может быть не следствием, а причиной отложения коллагена в пространствах Диссе. Та же антигенная стимуляция может приводить к гиперплазии селезенки с последующим развитием спленомегалии.

С современных позиций патогенетические механизмы развития нецирротической ПГ объясняются повышенной резистентностью внутрипеченочных сосудов, их облитерацией и измененной внутрипеченочной ангиоархитектоникой с развитием узловых регенерации. Механизмы, ответственные за облитерацию портальных венул, остаются неизвестными. Предложено несколько гипотез, в частности: аберрантная активация коагуляции или развитие тромбоза; приобретенные или унаследованные расстройства сосудистого ремоделирования; повреждение эндотелиальных клеток; дисбаланс различных вазоактивных медиаторов, вызывающих внутрипеченочную вазоконстрикцию. Избыточная продукция оксида азота, выделяющегося в эндотелиальных клетках селезенки, способствует дилатации дистальных селезеночных синусов и провоцирует последующую массивную спленомегалию, часто встречающуюся у пациентов с НФП.

*Выделяют три вида НФП:*

1. Идиопатическая ПГ/НФП – встречается в трех вариантах: внутрипеченочный флебосклероз и фиброз; склероз воротной и селезеночной вен; тромбоз воротной и селезеночной вен.

2. Шистосомоз с пресинусоидальной ПГ (фиброз Симмерса).

3. Врожденный фиброз печени.

Заболевание прогрессирует медленно, патогномоничные симптомы проявляются через 6–8 лет после начала формирования фиброза печени. Клиническая картина при НФП проявляется спленомегалией (более 95% пациентов), болью в верхнем квадранте живота. Спленомегалия – постоянный клинический симптом, сопровождается гиперспленизмом, размеры селезенки колеблются от 4–15 см, в среднем – на 8 см ниже левой реберной дуги. Печень незначительно увеличена (в среднем на 2 см) у 55% пациентов, тромбоз портальной вены встречается в 13–46% случаев [2, 6, 10]. При появлении клинических симптомов (многолетняя тяжесть в левом верхнем квадранте) течение заболевания длительное на фоне относительного благополучия даже при периодически наступающих кровотечениях из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и развитии гиперспленизма. Желтуха, асцит, симптомы печеночной недостаточности бывают кратковременными и усиливаются после эпизода кровотечения.

Характерной клинической особенностью НФП является сохранение функции печени и хороший прогноз заболевания, несмотря на имеющиеся эпизоды повторного варикозного кровотечения, в отличие от пациентов

с циррозом печени (ЦП). Среди пациентов без клинических проявлений варикозного кровотечения при постановке диагноза НФП более 75% имели начальные признаки ВРВ пищевода только при проведении эндоскопии [2, 34]. Асцит определяется в 50% случаев, обычно развивается после варикозного кровотечения или инфекции, легко контролируется низкой дозой диуретиков и устранением триггерного фактора. Печеночная энцефалопатия является редким осложнением. Имеются единичные сообщения о развитии гепатопульмонального синдрома, портолегочной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы.

Диагностика НФП представляет большие трудности в связи с тем, что в клинической картине часто преобладают симптомы поражения не печени, а селезенки, что способствует диагностическим ошибкам. В тех случаях, когда появляются симптомы ПГ, в частности кровотечение из ВРВ пищевода, подобное состояние часто рассматривают как проявление ЦП. Диагностические трудности обусловлены так же тем, что в течение первых 5–8 лет заболевания могут отсутствовать жалобы больного и клинические симптомы.

Как правило, у пациентов НФП нет признаков повреждения печени, с момента дебюта заболевания печеночные ферменты оставались в пределах референтных или близких к ним значений, однако показатели цитолиза и ферменты холестаза иногда могут быть повышенными на фоне сохраненной синтетической функции печени, может отмечаться незначительная тромбоцитопения. Это затрудняет проведение различий между НФП и компенсированным циррозом, при котором функция печени также является сохранной. В обоих случаях единственными лабораторными изменениями считаются анемия, лейкопения и тромбоцитопения как последствия гиперспленизма. Значительно возрастают в сыворотке крови показатели моноаминоксидазы, коллагенпептидазы, проколлаген-III-пептида, N-ацетилβ-глюкозаминидазы, причем их уровень повышается в зависимости от выраженности фиброза. Неинвазивные биохимические тесты, включающие диагностические панели ФиброТест, АктиТест, ФиброМакс, ФиброМетр, регистрируют наличие и степень фиброза. Для количественной оценки стадий фиброза печени используются системы Ishak (F1F6), Metavir (F1-F5).

Диагноз НФП – это диагноз исключения, основанный на следующих сообщенных критериях [1]: наличие однозначных признаков ПГ; отсутствие цирроза, выраженного фиброза или других причин хронических заболеваний печени, которые могут вызвать ПГ, что подтверждается соответствующими серологическими, биохимическими, морфологическими тестами; отсутствие тромбоза печеночных вен или воротной вены при проведении исследований.

Диагностика НФП должна включать подробную историю заболевания пациента с целью исключения сопутствующих заболеваний, воздействия лекарств или токсинов. Необходимо оценить возраст, пол, длительность анамнеза ПГ, уровень тромбоцитов, уровень альбумина, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), протромбиновый тест, который оценивается по международному нормализованному отношению (МНО), степень ВРВ пищевода, наличие пищеводно-желудочных

кровотечений, выполненные шунтирующие операции, продольный размер селезенки по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), показатели плотности печени и селезенки по данным эластографии. Эластографию селезенки следует рассматривать как один из неинвазивных методов оценки степени выраженности ПГ и ее динамики на фоне лечения. Обязательной является биопсия печени для исключения цирроза и других причин хронического заболевания печени с или без ПГ, и состояний, вызывающих ПГ. Рекомендуемой стратегией диагностики является доплеровское УЗИ в дополнение к КТ-ангиографии или МСКТ-ангиографии (мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография), позволяющие проводить визуализацию печени для оценки проходимости печеночных сосудов. При анализе результатов УЗИ обращают внимание на отсутствие у этой категории пациентов изменений экоструктуры печени, наличие спленомегалии, значительно больший диаметр селезенки, чем печени, отсутствие асцита.

При ультразвуковом доплеровском исследовании выявляют наличие расширенной воротной вены и повышенной эхогенности стенок воротной вены, спленомегалию и наличие спленоренальных шунтов и портокавальных анастомозов других локализаций, нарушения проходимости основного ствола воротной вены, развившегося вследствие тромбоза, посттромбофлеботическую трансформацию, аномалии развития воротной вены, фиброз клетчатки брюшинного пространства, давления воротной вены за счет хронических заболеваний поджелудочной железы. При тромбозе воротной вены в ее просвете визуализировались тромботические массы. В большинстве случаев тромбоз носит окклюзионный характер, стенка вены чаще всего утолщена.

Эндоскопическое исследование при НФП выявляет варикозные кровотечения примерно в 70% случаев. Эзофагогастральные варикозы отмечались у 85–95% пациентов с НФП, варикозное расширение вен также чаще встречается при НФП по сравнению с ЦП. Антральные варикозы встречаются редко и могут развиваться у 3,8% пациентов после устранения варикозно расширенных вен пищевода. Аноректальные варикозы чаще встречаются при НФП. Пациенты с НФП хорошо переносят кровотечения, вероятно из-за сохраненной печеночной синтетической функции, однако это также является наиболее важной причиной смертности у данных пациентов.

Гистологические особенности НФП включают широкий спектр неспецифических особенностей, начиная от незначительных изменений, синусоидальной дилатации, флебосклероза и портального фиброза до узелковой регенеративной гиперплазии. Пока неясно, отражает ли этот репертуар гистологических изменений различные стадии заболевания или тот факт, что НФП включает различные нозологические образования, которые имеют одинаковое клиническое представление.

Дифференциальная диагностика проводится с внепеченочной портальной венозной обструкцией (тромбозом портальной вены), компенсированным циррозом печени у молодых лиц, синдромом тропической спленомегалии, спленомегалией миелодидного синдрома, висцеральным лейшманиозом (кала -азар), синдромом Фелти.

Стандартного лечения НФП не существует. В настоящее время фиброз печени трудно поддается лечению. Обычно консервативное лечение направлено на коррекцию отдельных синдромов заболевания. У пациентов с НФП ощутимым недостатком, препятствующим терапевтическому успеху лечения, является отсутствие современных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Существенным являются лечение и профилактика варикоза. Наличие кровотечения включает использование неселективных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов и эндоскопического варикозного лигирования. Трансъяремное внутривенное портосистемное шунтирование является эффективной альтернативой у пациентов, не реагирующих на эндоскопическую терапию. При отсутствии варикозного кровотечения проводится антифибротическая терапия, основное условие успешности которой - значительная ее продолжительность, которая позволила бы печеночным клеткам восстановить свою функциональную активность. Временные параметры достижения значительной регрессии фиброза варьируют в зависимости от причины заболевания. Спонтанное разрешение фиброза печени может произойти после успешного лечения основного заболевания, однако этот процесс требует длительного времени и хорошей в дальнейшем переносимости антифибротической терапии. С позиций доказательной медицины антифибротическим действием обладает урсодезоксихолевая кислота – УДХК:

- антифибротический эффект УДХК является дозозависимым и обусловлен уменьшением количества рецепторов к трансформирующему фактору роста бета-(TGF  $\beta$ 1) на поверхности звездчатых клеток за счет снижения их синтеза. На фоне приема УДХК зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звездчатых клетках. TGF  $\beta$ 1 высвобождается поврежденными гепатоцитами и является основным активатором звездчатых клеток – ключевых клеток в процессе фиброгенеза. Их активация осуществляется путем связывания TGF  $\beta$ 1 рецепторами, находящимися на поверхности звездчатых клеток [2];

- уменьшает сывороточные показатели TGF- $\alpha$ , возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза у пациентов с НАСГ;

- ингибирует пролиферативную активность миофибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), в результате чего происходит торможение процессов фиброгенеза;

- оказывает положительное влияние на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибринолиза – отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов, что способствует стабилизации процесса фиброгенеза и отсутствию его прогрессирования;

- под действием УДХК в звездчатых клетках усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ – ингибиторов процесса активации клеток, что приводит к существенному замедлению про-

цессов фиброгенеза в печени и нормализации энергетического гомеостаза;

- осуществляет контроль пролиферации внеклеточного матрикса;

- вызывает снижение апоптоз-индуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез, стабилизирует цитохром P 450, тормозит активность звездчатых клеток и коллагенообразования;

- проникая через мембрану гепатоцита в его цитоплазму, УДХК подавляет апоптоз, стабилизируя мембраны митохондрий. Это препятствует выходу в цитоплазму цитохромов, которые могли бы активировать цитоплазматические каспазы – ферменты, запускающие механизм апоптоза;

- проникая через ядерную мембрану в ядро гепатоцита, УДХК взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами в карิโอплазме с последующей активацией генов, синтезирующих протеины, – блокаторы апоптоза;

- достоверно гистологически уменьшает проявления фиброза, способствует адекватному функционированию гепатоцитов и печеночной ткани;

- снижает уровень провоспалительных цитокинов;

- является гепатопротектором плейотропного действия;

- модулирует иммунокоррекцию;

- устраняет митохондриальную дисфункцию, снижая содержание ФНО и активности каспазы-8, 9 и 3.

Антифибротическое действие УДХК наряду с другими терапевтическими эффектами доказано при различной патологии печени в ходе многих РКИ.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Южной Корее Bumjo Oh et al. (2016) у 168 пациентов с жировой печенью, повышенным уровнем трансаминаз (не более 5 нормальных значений) и печеночной астенией, на фоне лечения препаратом УДХК в течение 8 недель, показано достоверное улучшение гистологических характеристик и препятствие прогрессированию заболевания до ЦП, снижение биохимических параметров печени и устранение синдрома печеночной астении. Авторы рекомендуют применение УДХК для лечения билиарного цирроза печени [4].

Ratziu V. et al. (2011) сообщают о результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 15 центрах Франции в период с декабря 2005 года по октябрь 2008 года с применением высоких доз УДХК (28–35 мг/кг массы тела ежедневно) у 126 пациентов с НАЖБП, НАСГ. Авторы доказывают положительный терапевтический эффект высоких доз УДХК, при этом выявлено значительное снижение показателей FibroTest по сравнению с плацебо: у пациентов без прогрессирующего фиброза медиана показателей FibroTest снизилась на 15% после терапии высокими дозами УДХК и увеличилась на 11,2% после того, как они начали принимать плацебо ( $p=0,001$ ). У пациентов с прогрессирующим фиброзом медиана показателя FibroTest снизилась на 10% в группе пациентов, принимавших высокие дозы УДХК, и увеличилась на 7,6% в группе плацебо ( $p<0,006$ ). Высокие дозы УДХК значительно снизили уровень АлАТ у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ,

а нормализация АЛАТ во время терапии отмечена у четверти пациентов, лечившихся высокими дозами УДХК, показатели ГГТП (как одного из компонентов показателя FibroTest) снизились на 32% даже у пациентов с повышенными показателями FibroTest. Авторы делают вывод о том, что данное исследование продемонстрировало целесообразность применения высоких доз УДХК (28–32 мг/кг ежедневно) [11].

Клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование дозозависимого эффекта УДХК, проведенное S.N. Cullen et al. (2006), доказало антифибротическое действие УДХК, подтвержденное достоверным гистологическим уменьшением степени фиброза. Для лечения рандомизирован 31 пациент с ПСХ, УДХК назначалась в дозе 10 мг/кг (низкая доза), 20 мг/кг (стандартная доза) или 30 мг/кг (высокая доза) ежедневно в течение 2 лет. Оценку состояния пациентов проводили каждые 12 недель с выполнением биопсии печени в начале и конце исследования. Авторы выявили улучшение биохимических показателей печени во всех группах, принимающих УДХК. Гистологически достоверное уменьшение фиброза отмечалось больше всего в группе из 9 пациентов ПСХ при назначении высокой дозы УДХК (30 мг/кг в сутки) в течение 2 лет. Вероятность выживания в течение 1–4 лет, оцененная по шкале риска Mayo, увеличивалась для всех пациентов и значительно повышалась в группе с высокими дозами УДХК ( $p < 0,02$ ). Только у 3 (10%) из всех пациентов по показателю Людвиг выявлено гистологическое ухудшение в течение периода исследования. Сделан вывод о том, что высокие дозы УДХК хорошо переносятся и связаны с повышением вероятности выживания пациентов. Наблюдалась тенденция к стабилизации/улучшению гистологической стадии [6].

УДХК является высокоэффективным препаратом с доказанной безопасностью, что особенно важно при подборе гепатопротектора с антифибротическим действием при

НФП. При НФП препараты УДХК назначаются в повышенной дозировке – 20–30 мг/кг в сутки.

Современный и актуальный генно-терапевтический подход к лечению НФП основан на доказательности антифибротического действия 4 генов человека: гена фактора роста тромбоцитов (HGF); гена урокиназы (UPA); гена матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1); гена матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8). В настоящее время продолжается поиск новых эффективных препаратов с антифибротическим действием, направленных на элиминацию повреждающего агента; подавление фибротических процессов в ответ на оксидативный стресс; подавление профибротической активности звездчатых клеток; поддержание активной антифибротической активности звездчатых клеток; влияние на секрецию коллагенов звездчатыми клетками печени; действие на апоптоз клеток Ито; усиление распада коллагенового матрикса.

Прогноз при НФП лучше, чем у пациентов с циррозом печени (5-летняя выживаемость >95%), что может быть связано с сохранением синтетической функции печени у большинства пациентов НФП, однако данные пациенты требуют регулярного и тщательного наблюдения. Тем не менее, у небольшой подгруппы пациентов будет развиваться печеночная недостаточность, что потребует пересадки печени.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Нецирротический фиброз печени // Здоров'я України. – 2011. – №3 (21). – С. 26–27
- 2 Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №6. – С. 11–21
- 3 Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 7. – P. 141–155
- 4 Bumjo Oh, Whan Seok Choi, Sat Byul Park et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // Int. J. Clin. Pract. – 2016. – Vol. 70 (4). – P. 302–311
- 5 Cazals-Hatem D., Hillaire S., Rudler M., Plessier A. et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54. – P. 455–461
- 6 Cullen S.N., Rust C., Fleming K., Edwards C. High dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective // Hepatol. – 2008. – Vol. 48 (5). – P. 792–800
- 7 Jeffrey N.L. Schouten, Joanne Verheij, Susana Seijo.

## **REFERENCES**

- 1 Zvyagintsev TD, Chernobay AI. Non-cirrhotic liver fibrosis. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2011;3(21):26–7 (In Russ.)
- 2 Khomeriki SG. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of drug-induced lesions of the liver. *Ekspyrymental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;6:11–21 (In Russ.)
- 3 Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;7:141–55
- 4 Bumjo Oh, Whan Seok Choi, Sat Byul Park, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int. J. Clin. Pract*. 2016;70(4):302–11
- 5 Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J. Hepatol*. 2011;54:455–61
- 6 Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C. High dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *Hepatol*. 2008;48(5):792–800
- 7 Jeffrey NL. Schouten, Joanne Verheij, Susana Seijo.

- Noncirrhotic Portal Hypertension: a review // *Orphanet J. of Rare Dis.* – 2015. – Vol. 10, No.5. – P. 2–8
- 8 Goel A., Elias J.E., Eapen C.E., Ramakrishna B., Elias E. Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH)-newer insights into pathogenesis and emerging newer treatment options // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 247–256
- 9 Guadalupe Garcia-Tsao. Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: What Is It? // *Clinical Liver Disease.* – 2015. – Vol. 5, No. 5. – P. 120–122
- 10 Khanna R., Sarin S.K. Non-cirrhotic portal hypertension: Diagnosis and management // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60 (2). – P. 421–441
- 11 Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2011. doi:10.1016/j.jhep.2010.08.030.
- 12 Riggio O., Gioia S., Pentassugio I. et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives // *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* – 2016. – Vol. 8. – P. 81–88
- 13 Sanyal A.J., Bosch J., Blei A., Arroyo V. Portal hypertension and its complications // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1715–1728
- 14 Sarin S.K., Kumar A., Chawla Y.K., Bajjal S.S., Dhiman R.K., Jafri W. et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment // *Hepatol. Int.* – 2007. – Vol. 1. – P. 398–413
- 15 Seijo S., Reverter E., Miquel R., Berzigotti A. et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 855–860
- 16 Schouten J.N., Garcia-Pagan J.C., Valla D.C., Janssen H.L. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1071–1081
- 17 Schouten J.N., Nevens F., Hansen B. et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1424–1433
- 18 Schouten J.N.L., Van der Ende M.E., Koeter T. et al. Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36 (9). – P. 875–885
- 19 Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R., Berzigotti A. et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome // *Hepatol.* – 2014. – Vol. 59. – P. 2276–2285
- 20 Verheij J., Schouten J.N., Komuta M. et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension // *Histopathology.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1083–1091
- 21 Vispo E., Moreno A., Maida I., Barreiro P. et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1171–1176
- Noncirrhotic Portal Hypertension: a review. *Orphanet J. of Rare Dis.* 2015;10(5):2–8
- 8 Goel A, Elias JE, Eapen CE, Ramakrishna B, Elias E. Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH)-newer insights into pathogenesis and emerging newer treatment options. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014;4(3):247–56
- 9 Guadalupe Garcia-Tsao. Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: What Is It? *Clinical Liver Disease.* 2015;5(5):120–2
- 10 Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension: Diagnosis and management. *J. Hepatol.* 2014;60(2):421–41
- 11 Ratziu V., et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011. doi:10.1016/j.jhep.2010.08.030.
- 12 Riggio O, Gioia S, Pentassugio I, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* 2016;8:81–8
- 13 Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology.* 2008;134:1715–28
- 14 Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Bajjal SS, Dhiman RK, Jafri W, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol. Int.* 2007;1:398–413
- 15 Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig. Liver Dis.* 2012;44:855–60
- 16 Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2011;54:1071–81
- 17 Schouten JN, Nevens F, Hansen B, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35:1424–33
- 18 Schouten JNL, Van der Ende ME, Koeter T, et al. Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;36(9):875–885
- 19 Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2014;59:2276–85
- 20 Verheij J, Schouten JN, Komuta M, et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology.* 2013;62:1083–91
- 21 Vispo E, Moreno A, Maida I, Barreiro P, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings. *AIDS.* 2010;24:1171–6