

СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА И ФАКТОРЫ, ВЛИ- ЮЩИЕ НА ЭТОТ ПРОЦЕСС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

И.В.Нагорнов, С.В.Губкин

Белорусский государственный медицинский университет

Введение. Ежегодно от осложнений хронических заболеваний печени погибает около 1,4 млн. человек, включая 796 тыс. случаев смерти от цирроза печени (ЦП) и 616 тыс. – от рака печени, который в 90% случаев развивается на фоне цирроза и в основном у лиц старше 50 лет [1]. ЦП развивается в результате длительного течения хронического гепатита (ХГ) чаще всего алкогольной или вирусной этиологии и их ассоциациями. На эти нозологические формы в нашей популяции до 85,4% всех ЦП [2]. Во всем мире несмотря на профилактические мероприятия хронические гепатиты являются достаточно частой патологией. ВГС инфицировано около 170 млн. человек. Приблизительно у 2 миллиардов человек во всем мире (1/3 мировой популяции) имеются серологические маркеры ВГВ-инфекции (в том числе, перенесенной), из них маркеры хронической инфекции – у 350 млн. Однако только у части этих пациентов развивается ЦП. Этот факт побуждает к поиску факторов, индуцирующих прогрессирование ХГ. К тому же в нашей стране эта проблема стоит особенно остро в виду стремительного роста смертности от ЦП. Так по данным официальной статистики в 2011 г. умерло от ЦП 3319 человек, тогда как в 2010 – 3040 человек, а в 2009 – 2892 [3, 4].

Прогрессирование хронических гепатитов и факторы, влияющие на скорость прогрессирования. Прогрессирование хронического гепатита, приводящее к циррозу печени, сопровождается накоплением в ткани печени избыточного фиброза - протеинов внеклеточного матрикса, продуцируемого звездчатыми клетками печени, под воздействием цитокинов, продуцируемые поврежденными клетками печени.

По скорости прогрессирования фиброза печени ХГ условно разделяют на: ХГ с быстро прогрессирующим течением (от начала заболевания до цирроза проходит менее 20 лет), средней скорости прогрессии (около 30 лет) и с медленно прогрессирующим течением (50 лет и более). К последним относят пациентов с ХГ без развития фиброза в ткани печени [5, 6].

По последним данным при устранении этиологического фактора возможна деградация протеинов внеклеточного матрикса. Так описан регресс фиброза при лечении вирусных гепатитов В и С, билиарной обструкции, гемохроматозе, болезни Коновалова-Вильсона, аутоиммунном гепатите, неалкогольной жировой болезни печени [7]. Однако без ответа остаются вопросы, о том как быстро происходит деградация внеклеточного матрикса и на сколько стадий возможна регрессия фиброза. Спорным моментом считается обратимость цирроза печени.

Скорость развития фиброза зависит, в первую очередь, от этиологии печеночного повреждения. Наиболее быстро фиброз печени формируется в исходе острых гепатитов В и С, пероральных отравлений (хлоруглеводородными растворителями, лекарственными препаратами, грибами), острой хирургической патологии (обструкции желчевыводящих путей, тромбоза ВВ и т.д.) [8].

При хронических заболеваниях фиброз печени быстрее всего развивается при наследственных ферментопатиях, большинство которых выявляют в детстве уже на стадии цирроза печени [9].

Прогрессирование фиброза при невирусных поражениях печени. Динамика фиброзных изменений при невирусных поражениях печени имеет более неблагоприятное течение при наследственных заболеваниях. Так, при гликогенозах, галактаземии, муковисцидозе, болезни Альперса ЦП развивается в детском возрасте. У взрослых пациентов наследственные нарушения обмена веществ (железа, меди, липидного обмена) относятся к редко встречающейся патологии. Наиболее частой причиной хронических гепатитов невирусной этиологии у взрослых мужчин являются: алкогольное поражение печени, неалкогольный стеатогепатит. Аутоиммунные заболевания печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит и перекрестные синдромы) чаще возникают у женщин [9].

Хронические интоксикации. При алкогольной болезни печени фиброз прогрессирует у 8-15% лиц, систематически употребляющих алкоголь. Дозировка алкоголя носит индивидуальный характер. Поражение печени начинает развиваться при постоянном употреблении этанола больше 30 г. чистого этанола в сутки у мужчин и более 20 г. – у женщин [10]. При употреблении алкоголя 160 г/сутки ЦП неизбежно разовьется в течение 21 года [2, 11]. Подвержены прогрессированию алкогольной болезни представители негроидной и монголоидной расы (носители дефектных генов алкогольных и альдегидных дегидрогеназ). Способствует развитию алиментарная недостаточность (или прием алкоголя натощак) [10].

Диапазон клинических проявлений **лекарственных поражений печени** начинается от субклинического повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Хронические гепатиты с прогрессированием фиброза описаны при постоянном приеме следующих лекарственных средств: метотрексат, изониазид, эналаприл, амиодарон, вальпроаты [12].

При **неалкогольном стеатогепатите** у 20-37% пациентов заболевание прогрессирует с развитием выраженного фиброза печени. У 20% из них в течение 20 лет формируются ЦП и печеночно-клеточная недостаточность. В ряде случаев ЦП формируется в более ранние сроки - в течение 10 лет. При первичном обследовании уже у 30-40% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом выявляется фиброз печени, у 10-15% - цирроз печени [13].

При **аутоиммунном гепатите** II типа цирроз печени формируется в течение 3 лет от дебюта заболевания у 82 %, при аутоиммунном гепатите I типа у 43% [9].

При **первичном склерозирующем холангите** скорость наступления исхода заболевания с момента постановки диагноза, при различных вариантах течения по данным различных исследователей, составляет в среднем до 20 лет, при первичном билиарном циррозе – до 30 лет [14]. Если болезнь Коновалова-Вильсона, аутоиммунные поражения печени достаточно редкие заболевания и их вклад в заболеваемость циррозами небольшой, то патология, связанная с избыточным весом и чрезмерным потреблением алкоголя приобрело высокую социальную значимость.

В любом из дебютов **болезни Коновалова-Вильсона** в печени обнаруживают печеночный фиброз различных стадий вплоть до цирроза печени. О скорости прогрессии говорит тот факт, что цирроз печени обнаруживают у больных детей уже в 5-летнем возрасте. При отказе от лечения пациенты умирают от печеночной недостаточности в течение 2,5 лет [15].

Скорость прогрессирования фиброза при **наследственном гемохроматозе** зависит от количества накопленного железа. Цирроз печени у пациентов начинают выявлять после 40 лет. Факторами, способствующими развитию цирроза печени у пациентов, носителей мутации HFE, являются мужской пол, потребление алкоголя больше 60 г/сутки, стеатоз печени [9]. Не известна скорость прогрессирования фиброза печени у взрослых лиц при редко встречающейся патологии печени, такой как болезнь Гоше, Нимана-Пика, дефицит α 1-антитрипсина.

Прогрессирование фиброза при вирусных поражениях печени. При вирусных заболеваниях скорость накопления волокон коллагена зависит от множества факторов, которые принято разделять на факторы макроорганизма, факторы микроорганизма и факторы внешней среды.

Факторы микроорганизма. Со стороны микроорганизма при ХВГВ к факторам, ускоряющим наступления цирроза печени, относят в первую очередь вирусную нагрузку более 10^4 копий/мл [16]. Чаще всего подобная вирусная нагрузка наблюдается у пациентов с положительным HBeAg, наличие которого, также является фактором ускоренного прогрессирования ХВГВ. Влияние на скорость прогрессирования высокой вирусной нагрузки и наличия HBeAg имеет два исключения. Первый – это иммунотолерантная фаза ХВГВ у детей, для нее характерны высокая вирусная нагрузка, наличие HBeAg, вероятность развития цирроза печени у этой группы практически равна нулю. И второй случай мутации в core, pre-core регионах генома ВГВ.

В этом случае наблюдается высокая вирусная нагрузка, отсутствие HBeAg, и высока частота возникновения циррозов печени [17].

У пациентов с определяемым HBeAg высокая скорость прогрессирования фиброза печени наблюдается в фазу иммунного клиренса, особенно при неудачных попытках организма элиминировать вирус, проявляющихся вспышками обострения, и в фазу реактивации инфекции, по своему клиническому течению фазу клиренса [18]. При естественном течение ХВГВ у большинства пациентов после фазы иммунного клиренса идет низкорепликативная фаза, проявляющаяся появлением anti-HBeAt, у большинства снижается вирусная нагрузка ниже 10^4 , нормализуется уровень АЛТ. При этом резко снижается риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [17, 18].

Доказанным вирусологическим фактором, влияющим на скорость прогрессирования фиброза печени, является генотип ВГВ. Наиболее тяжело протекает ХВГВ при С генотипе ВГВ. При нем наблюдается более высокая вирусная нагрузка, иммунный клиренс происходит реже и в более позднем возрасте, часты мутации core/pre-core регионов [16, 17].

Значительно ухудшают прогноз пациентов дополнительное инфицирование HIV или HDV. Дополнительная **HDV инфекция** имеет две формы: коинфекция и суперинфекция. При одновременном (коинфекция) заражении двумя вирусами HDV+HBV инфекция протекает в виде острого, нередко фульминантного, гепатита, в 95% случаев с полной элиминацией обоих вирусов. При заражении HDV инфекцией HBsAg-положительного пациента (суперинфекция) в 90% развивается хроническое течение ХВГ с различными вариантами взаимного угнетения вирусов. При этом отмечается более тяжелое течение заболевания, в два раза более частым развитием цирроза печени по сравнению с моноинфекцией HBV [17].

ВИЧ коинфекция, также ухудшает прогноз течения ХВГВ. Это связано с более высоким уровнем репликации ДНК ВГВ, более редкой частотой сероконверсии HBeAg и HBsAg, особенно у пациентов с CD4-клеточным истощением [17]. Лечение ВИЧ инфекции также активно подавляет репликацию ВГВ, поэтому внедрение высокоактивных антиретровирусных средств на основе аналогов нуклеозидов позволило активно бороться как с ВИЧ инфекцией, так и с ВГВ.

У пациентов с ХВГС вирусологические факторы в меньшей мере определяют прогноз по сравнению с ХВГВ. Так, например, не доказано влияние генотипа ВГС и его вирусной нагрузки, однако возможно влияние инфицирующей дозы (пути заражения) [5, 6, 19]. В последние годы появилось больше доказательств более тяжелого течения ХВГС, вызванного 3-им генотипом вируса (более высокая степень гистологической активности и более выраженном стеатозе печени) и более быстрого прогрессирования фиброза, чем у пациентов с 1 генотипом [20].

Коинфекция с ВИЧ негативно влияет на течение ХВГС. Факторы, ускоряющие развитие фиброза печени у пациентов с ВГС+ВИЧ, в настоящее

время до конца не уточнены. Большинство исследователей согласны с тем, что неблагоприятное течение ХВГС является последствием иммунных нарушений, вызванных ВИЧ инфекцией [5, 6].

Сам по себе ВИЧ не является гепатотропным вирусом. Поражение печени у пациентов с моноинфекцией ВИЧ и ускорение фиброза у пациентов с ХВГС+ВИЧ может возникать вследствие гепатотоксического эффекта некоторых препаратов антиретровирусной терапии (например, нивирапин) [19].

Микст инфекция HCV/HBV с наличием маркеров активной репликации обоих вирусов происходит быстрее, чем у моноинфицированных одним из вирусов пациентов [5, 6].

Факторы внешней среды. Употребление алкоголя, ожирение, наследственная перегрузка железом могут самостоятельно вызывать поражение печени. При ХВГ они выступают в роли кофакторов.

Наиболее значительным фактором прогрессии считается употребление алкоголя. У пациентов с ХВГ, употребляющих алкоголь, возникает взаимное отягощение негативных эффектов обеих патологий. Важно учитывать тот факт, что нет достоверных и точных методов определения количества принимаемого этанола. Использование опросников и счетных шкал не дает точную оценку в виду неадекватного восприятия пациентом количества употребляемого им алкоголя. А такие биомаркеры злоупотребления алкоголя, как определение уровня безуглеводного трансферрина, этилглюкоронида, фосфатидил этанола в нашей стране не распространены и информативны только на протяжении месяца после окончания злоупотребления алкоголя [21]. Для алкогольной болезни печени также возможен регресс фиброза, при условии полного отказа пациента от приема алкоголя. Однако при однократной пункции печени у таких пациентов можно выявить фиброзные изменения, что может быть ложно воспринято, как прогрессирование [5, 8]. Этот факт обязывает в подобных исследованиях проводить не менее двух измерений фиброза печени.

Избыточная масса тела является причиной перегрузки гепатоцитов жирными кислотами (стеатоз). В таком состоянии паренхима печени чувствительная к оксидативному стрессу, приводящему к запуску процесса перекисного окисления липидов (второй толчок). Это в свою очередь приводит к повреждению гепатоцитов и воспалению [13]. У пациентов с ХВГ ИМТ более 30 кг/м^2 в ряде исследований послужил фактором ускоряющим прогрессирование фиброза печени [5, 6]. При наличии сопутствующей инсулинрезистентности или сахарного диабета 2 типа у тучных пациентов с ХВГ скорость прогрессирования может увеличиваться и при более низкой ИМТ (начиная с 25 кг/м^2) [22]. Взаимодействие фиброз печени/сахарный диабет может быть и обратным: у пациентов без нарушения углеводного обмена при продвинутых стадиях фиброза чаще, чем популяции наблюдается нарушение углеводного обмена. Исследователи предполагают влияние провоспалительных цитокинов на инсулярный аппарат, снижение катаболизма инсулина и захвата глюкозой печеночной паренхимой [23].

Нередко стеатоз печени образуется у пациентов и без явных признаков ожирения, что является признаком злоупотребления алкоголем, интоксикаций, наследственным дефектом ферментных систем (болезнь Вильсона-Коновалова, семейные гиперлипопротеинемии и т.д.) [9]. При ХВГС он является показателем тяжести течения. Наиболее выражен стеатоз при ХВГС 3 генотипа [20]. Во всех случаях стеатоз печени при ХВГ является неблагоприятным прогностическим признаком [5, 9].

Перегрузка железом. Негативное влияние перегрузки железом на течение ХВГ заключается не только в ускоренном прогрессировании фиброза (вследствие образования свободных радикалов, увеличения гистологической активности и т.д.), но и в снижении устойчивого вирусологического ответа на интерферонотерапию [6,19]. Пока остается неясным патогенез перегрузки железом печени у пациентов с ХВГ. Является ли он следствием тяжелого течения ХВГ, или какие-либо факторы (мутации HFE, злоупотребление алкоголем и гемолитические болезни) способствуют перегрузке железом и вследствие этого ухудшается прогноз ХВГ [6,19]. В любом случае у пациентов с ХВГ необходима диагностика перегрузки железом, а при обнаружении таковой – специфические лечебные мероприятия.

Влияние образа жизни. При изучении литературных источников практически нет материала о влиянии на течение ХВГ таких факторов, как физическая активность и стрессовые нагрузки, которыми подвергаются военнослужащие при повседневной деятельности. Тот факт, что не редко ХВГ обнаруживают у профессиональных спортсменов, позволяет судить о невысоком влиянии начальных стадий фиброза на качество жизни пациентов [24]. Некоторые исследователи считают, что физическая активность наоборот позволяет уменьшить гистологическую активность печени за счет редукции стеатоза печени [25].

Факторы макроорганизма. Влияние факторов макроорганизма прослеживаются при хронических гепатитах любой этиологии. Наиболее значимыми факторами является возраст и пол пациентов.

Мужской пол независимо от возраста является неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Более легкое течение ХГ у женщин связано с протективным действием эстрогенов, о чем свидетельствуют данные об ускорении фиброгенеза у женщин в постменопаузальный период [6, 19].

Увеличение скорости прогрессирования с **возрастом** подтверждено множеством исследований [5, 6, 19]. Возрастных изменений, влияющих на прогрессирование фиброза, изучено не много. Выявлено, что с возрастом происходит снижение уровня метаболизма печени, а именно активности цитохромов P450 и супероксиддисмутазы. Это приводит к снижению клиренса и более частому проявлению гепатотоксичности лекарственных средств; большей подверженности клеток печени оксидативному стрессу и большей частоте проявления неалкогольного стеатогепатита [26]. Усугубляющим возрастным фактором можно считать влияние сопутствующей патологии,

которая, возможно, сама по себе усугубляет течение хронического гепатита и приводит к еще большему приему лекарственных средств, нередко гепатотоксичных. Также, с возрастом замечено снижение объема печеночной паренхимы на 25% и снижение объема проходящей через печень крови на 33% (с 20 по 70 год жизни) [1]. Имеется предположение о том, что с возрастом у людей снижается активность дегидрогеназ, участвующих в метаболизме алкоголя, что приводит к увеличению токсичности алкоголя, однако это предположение пока остается недоказанным [27]. Кроме того, в старшем возрасте начинают проявляться некоторые не диагностированные наследственные заболевания печени с низкой пенетрантностью. Например: наследственный гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина [18].

Анализ приведенных литературных источников позволяет утверждать, что в большинстве случаев при ХГ прогрессирование фиброза печени происходит медленно. Скорость прогрессирования определяется большим количеством факторов, большинство из которых еще не изучены до конца. В этой связи сохраняется необходимость проведения подобных исследований в нашей стране.

Литература

1. Bruix, J. Management of hepatocellular carcinoma: an update / J.Bruix, M.Sherman // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 1020-1022.
2. Хазанов, А.И. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996-2005): распространенность и исходы / А.И.Хазанов [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – № 2. – С. 19-28.
3. Смертность населения Республики Беларусь от отдельных причин в 2011 году / Данные за 2011 год / Смертность населения Республики Беларусь / Статистические данные / Сайт Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/000176_984402_sm_2011_all.doc. – Дата доступа: 24.08.2012.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сборник за 2011 г. / МЗ Республики Беларусь, сектор методологии и анализа мед. статистики; сост. Т.И.Атрашкевич [и др.]. – Минск: РНМБ, 2012. – 305 с.
5. Bataller, R. Liver fibrosis / R.Bataller, D.A.Brenner // *J.Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 209-218.
6. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C / J.Massard [et al.] // *J.Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 19-24.
7. Serpaggi, J. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis // *J.Serpaggi [et al.] // Hum. Pathol.* – 2006. – Vol. 37, № 12. – P. 1519-1526.
8. Bataller, R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R.Bataller, K.E.North, D.A.Brenner // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 493-503.
9. Подымова, С.Д. Болезни печени : рук. для врачей / С.Д.Подымова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 768 с.
10. O'Shea, R.S. Alcoholic liver disease / R.S.O'Shea, S.Dasarathy, A.J.McCullough // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 14-32.
11. Purohit, V. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: A summary of the Ron Thurman Symposium / V.Purohit, D.A.Brenner // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 872-878.

12. Lee, W.M. Drug-Induced Hepatotoxicity / W.M. Lee // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 5. – P. 474-485.
13. Farrell, G.C. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / G.C.Farrell, C.Z.Larter // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 49, № 2, suppl. 1. – P. 99-112.
14. Abe, M. Natural history of primary biliary cirrhosis / M.Abe, M.Onji // *Hepatology. Res.* – 2008. – Vol. 38, № 7. – P. 639-645.
15. Майер, К.-П. Болезнь Вильсона / К.-П.Майер // Майер, К.-П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. / К.-П.Майер. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – С. 252-261.
16. Ploeje, U.H. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U.H.Ploeje [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 3. – P. 678-686.
17. ASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 227-242
18. Chen, Y.C. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e-antigen seroconversion in chronic hepatitis B / Y.C.Chen, C.M.Chu, Y.F.Liaw // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 435-444.
19. Ryder, S.D. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study / S.D.Ryder // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 451-455.
20. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis / A. Probst [et al.] // *J.Viral Hepat.* – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 745-759.
21. Miller, P.M. Alcohol biomarker screening in medical and surgical settings / P.M. Miller [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30, № 2. – P. 185-193.
22. Papatheodoridis, G.V. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis / G.V.Papatheodoridis [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 303-310.
23. Taura, N. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic HCV / N.Taura [et al.] // *Am. J.Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 12. – P. 2752-2759.
24. Bonkovsky, H.L. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis / H.L.Bonkovsky [et al.] // *J.Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 420-431.
25. Pettersson, J. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men / J.Pettersson [et al.] // *Br. J.Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 253-259.
26. Frith, J. Chronic liver disease in an ageing population / J.Frith, D.Jones, J.L.Newton // *Age Ageing.* – 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 11-18.
27. Meier, P. Age, alcohol metabolism and liver disease / P.Meier, H.K.Seitz // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 21-26.