

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В,  
ВЫЗЫВАЮЩЕГО ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ. СПЕЦИФИКА  
АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА**

*Холжигитов Хушнуда Тоштемурович*

*Самаркандский государственный медицинский*

*Университет 3-й курс*

*+998943572903*

*Зарнигор Асадова Ильясовна*

*Самаркандский государственный медицинский*

*университет, 3 курс*

*+99893 473 21 40*

*Садыкова Нилуфар Зиёдуллаевна*

*Самаркандский государственный медицинский*

*университет, 2 курс*

*+998940027848*

**АННОТАЦИЯ**

Фиброз печени (ФП) является одной из глобальных проблем медицины. Он ухудшает качество жизни пациентов, приводит к развитию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на значительное количество исследований, раскрывших патогенетические аспекты фиброгенеза, на сегодняшний день нет патогенетического лечения, которое бы приводило к регрессу фиброза печени. Этиотропную терапию хронических, особенно вирусных, поражений печени считают основной в достижении регресса ФП. В настоящее время одним из лидеров в развитии и прогрессировании ФП считается хронический гепатит В (ХГВ), а отсутствие противовирусной терапии (ПВТ), приводящей к элиминации вируса, укрепляет его позиции. Согласно данным ВОЗ, количество заболеваний ХГВ, несмотря на существующую вакцину, неуклонно растет, что сохраняет научный интерес к данной проблеме. Таким образом, отсутствие патогенетической терапии ФП при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП), включая ХГВ, делает проблему ФП актуальной, а понимание патогенетических механизмов его формирования поможет нам в поиске возможных факторов, которые будут прогнозировать течение заболевания и обоснуют персонализированный подход к лечению.

**Ключевые слова:** *хронический гепатит В; гепатоцеллюлярная карцинома; фиброз печени; оксидативный стресс; интерлейкины.*

Фиброз – патологический процесс в печени, в результате которого гепатоциты утрачивают свою функцию и замещаются соединительной тканью, в

ответ на воздействие этиологических факторов. Пусковым механизмом развития ФП могут быть различные этиологические факторы: вирусные гепатиты, аутоиммунные процессы (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), нарушение метаболизма (неалкогольная жировая болезнь печени), болезни накопления (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз), генетические заболевания (дефицит альфа-1-антитрипсина), употребление алкоголя, гепатотоксичных ядов и лекарственных средств. Процесс фиброзирования начинается с избыточного накопления внеклеточного матрикса (ВКМ), основная составляющая которого – коллагены (в большей степени коллагены I и III типов, а также коллаген базальной мембраны IV). Многократное увеличение их концентрации при ФП ведет к склерозу синусоидов и формированию порто-венозных шунтов, из-за чего нарушается процесс обмена между гепатоцитами и синусоидами. Основное место в продукции ВКМ занимают клетки Ито (звездчатые клетки). Клетки Ито (КИ) – перициты, которые располагаются в перисинусоидальном пространстве печеночной долики, которые вырабатывают пре- и противοфибротические факторы, находящиеся в равновесии при отсутствии повреждения органа. Звездчатые клетки расположены по ходу синусоидов и имеют тесную связь с клетками Купфера (КК) и макрофагами. КИ имеют два состояния: спокойное и активированное. В норме клетка находится в спокойном состоянии и является депо ретиноидов, а также вырабатывает противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (ИЛ-10), который снижает активность КК, тем самым оказывает антифибротический эффект. В активированном состоянии КИ начинают вырабатывать рецепторы к различным цитокинам и белкам, которые образуются вследствие повреждения гепатоцитов, а также активации макрофагов печени и эндотелия синусоидов. КК – специфичные для печени резидентные макрофаги, не только играют центральную роль в ответе на повреждение, но также действуют как генератор активных форм кислорода (АФК), главным образом, благодаря активности фагоцитарной НАДФ-оксидазы<sup>2</sup> (NOX) в связи с передачей сигналов Toll-подобного рецептора (TLR). После активации профиброгенными факторами, они высвобождают, экспрессируют биологически активные медиаторы (хемокины, цитокины, молекулы адгезии и АФК) в соседних гепатоцитах и клетках Ито, чтобы опосредовать повреждение и фиброгенез.

Вследствие повреждения гепатоцитов, а также активации макрофагов и эндотелия синусоидов, образуются провоспалительные цитокины, к которым КИ в активированном состоянии вырабатывают рецепторы. Цитокины – это низкомолекулярные белки, участвующие в иммунных реакциях и секретируемые активированными клетками иммунной системы, связываясь с рецепторами

клеток-мишеней. Они являются медиаторами межклеточных связей, а также регулируют силу и протяженность иммунного ответа. При повреждении печени выделяются провоспалительные цитокины, а также биологически активные вещества: ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, эндотелин, SMAD3-белок. Эти вещества приводят к активации КИ, которые в свою очередь вырабатывают два вида БАВ, которые участвуют в процессе фиброгенеза, это трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1) и тромбоактивирующий фактор роста (PDGF). Главной целью активированного ФНО-а в процессе фиброгенеза, являются митохондрии, которые погибают при воздействии данного фактора, что сопровождается выходом из них активных форм кислорода и других факторов, приводящие к гибели клетки. Также ФНО-а увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, тем самым усиливают некроз гепатоцитов. ИЛ-1, -6, -8 образуются в активированных клетках Купфера и оказывают дополнительное влияние на трансформацию КИ в фибробласты и миофибробласты. Эндотелин – вазоконстриктор, один из мощнейших сосудосуживающих агентов, что приводит к гипоксии клетки и последующей ее гибели. TGF- $\beta$ 1 стимулирует выработку белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) за счет активации КИ, а также его считают главным профиброгенным цитокином, который повышает продукцию коллагена фибробластами и гепатоцитами. PDGF ответственен за разрастание соединительной ткани, в том числе фибробластов и миобластов. Регулируется данный процесс ауто- и паракринными механизмами. Отдельно стоит отметить роль такого генетического фактора, как группа крови. В ряде исследований отмечалось, что у лиц с IV группой крови отмечалось более тяжелое течение заболевания вирусным гепатитом В с сопутствующими осложнениями со стороны паренхимы печени. Однако в организме существуют и защитные факторы, которые при нормальном состоянии печени находится в равновесии с агрессивными, и не дают активироваться процессу фиброгенеза. К противовоспалительным и противофибротическим веществам относятся ИЛ-4 и ИЛ-10, которые в норме подавляют провоспалительную активность макрофагов. Фактор роста гепатоцитов (ФРГ) предупреждает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) – еще одного повреждающего гепатоциты фактора. SMAD7 – один из структурно подобных белков, который тормозит передачу сигнала от рецептора TGF- $\beta$ 1 к составляющему ядра клеток Ито. SMAD7 блокирует чрезмерную активность TGF- $\beta$  через ингибирование SMAD3, который ответственен за увеличение выработки коллагена I типа. К генетическим протективным факторам относятся III группа крови, при которой течение вирусного гепатита В протекает в легкой форме, с минимальными повреждениями печени, а также наличие синдрома Жильбера в гомо- или гетерозиготной форме. Синдром

Жильбера обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая активацию тромбоцитов путем поглощения перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Одной из самых частых причин формирования фиброза печени является хронический гепатит В. Ввиду отсутствия возможностей полной элиминации вируса в организме пациента, риска микст-инфекции с гепатитом D, а также фиксируемого роста заболеваемости среди населения, вирус гепатита В является одним из самых агрессивных хронических заболеваний печени, вызывающий серьезные повреждения.

Вирус гепатита В – это ДНК-вирус из семейства *Hepadnaviridae*. Имеются два пути заражения гепатоцита вирусом: репликативный – тогда развивается картина острого или хронического гепатита, и интегративный – в этом случае процесс переходит в вирусоносительство. При проникновении вируса внутрь печеночной клетки высвобождается ДНК вируса, затем она попадает в ядро гепатоцита и берет на себя роль матрикса для синтеза нуклеиновых кислот. В результате запуска каскада реакций, происходит сборка нуклеокапсида вируса, который мигрирует в цитоплазму, где происходит окончательная сборка и вирус становится полным. Поражение гепатоцитов связано с иммунным ответом организма при вирусных инфекциях, которое происходит из-за экспрессии вирусных антигенов на мембране гепатоцитов и выхода вирусных антигенов. Клеточные цитотоксические реакции используются для устранения вируса, в результате чего данный процесс приводит к разрушению инфицированных гепатоцитов и высвобождению вирусных антигенов (HB<sub>с</sub>Ag, HB<sub>e</sub>Ag, HB<sub>s</sub>Ag). В механизме повреждения гепатоцитов ведущую роль отдают перекисному окислению липидов и лизосомальной гидролазы. Триггером могут быть лимфотоксины, высвобождающиеся из эффекторных клеток при их контакте с гепатоцитами, а также сам вирус. Далее происходит ряд процессов: взаимодействие фактора агрессии (лимфотоксины или вирус) с биологическими макромолекулами, что ведет к повышенной проницаемости гепатоцеллюлярных мембран за счет образования свободных радикалов, активация процессов перекисного окисления липидов. Затем происходит активация и выход лизосомальных гидролаз (РНК-аза, ДНК-аза, катепсины и др.) с распадом печеночной клетки и высвобождением аутоантигенов. Вся цепь последовательных событий воспаления в итоге завершается развитием фиброза печени. Важной особенностью при ХГВ процесс образования ФП с последующей трансформацией в ГЦК связан с воздействием самого вируса. Интеграция генома вируса в геном человека является одним из основных механизмов образования ГЦК. Происходит это за счет белков HB<sub>x</sub>. Данные белки регулируют активацию выработки фермента теломеразы, которая участвует в образовании раковых клеток, позволяя делиться им бесчисленное

количество раз, не достигая апоптоза.

### **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Калиаскарова К.С, Баймагамбетова Ж.Б., Умурзакова Р.С., Сейдгапарова М.У., Жусупбек С.Ж., Шевченко С.А., Васильева В.В., Вишневская В.Н. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени. Клиническая медицина Казахстана. 2012; 2: 89–92. [Kaliaskarova K.S. Sovremennye aspekty patogeneza virusnogo fibroza pecheni/ Kaliaskarova K.S, Bajmagambetova ZH.B., Umurzakova R.S., Sejdgaparova M.U., ZHusupbek S.Z.H., SHEvchenko S.A., Vasil'eva V.V., Vishnevskaya V.N. Klinicheskaya Medicina Kazahstana. 2012; 2: 89–92. (in Russian)]
2. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Seminars in Liver Disease*. 2001; 21 (03): 311–336. doi: 10.1055/s2001-17550.
3. Liang, S. Kisseleva, T.; Brenner, D.A. The role of NADPH oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts. *Front. Physiol.* 2016; 7: 17. doi: 10.3389/fphys.2016.00017.
4. Dixon L.J., Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013; 3 (2): 785–797. doi: 10.1002/cphy.c120026.
5. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С. Крымский терапевтический журнал. 2010; 1: 41–45. Klyaritskaya I.L., Stilidi E.I. Rol' razlichnyh citokinov v fibrogeneze pecheni pri hronicheskikh virusnyh gepatitah V i S. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2010; 1: 41–45 (in Russian)]