

**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-оксидазы² (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- β 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- β 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 противифибротическим 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- β 1 к составляющему ядра клеток Ито. SMAD7 блокирует чрезмерную активность TGF- β 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 (H₂O₂).

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_сAg, HB_eAg, HB_sAg). 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_x. 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)]