



# Выбор редакции

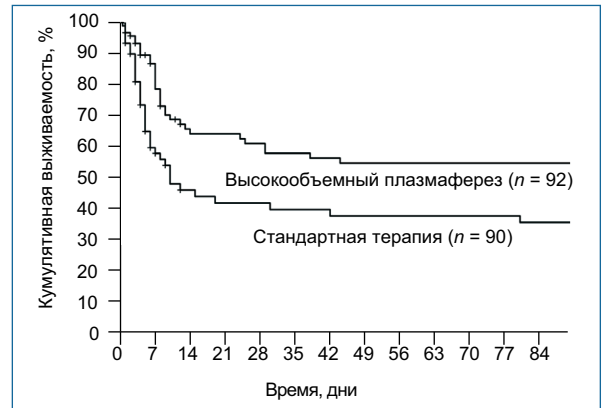
Январь 2016 г.

Richard Moreau, Ramon Bataller, Thomas Berg, Jessica Zucman-Rossi, Rajiv Jalan

## СТАТЬЯ МЕСЯЦА

### Плазмаферез повышает выживаемость пациентов с острой печеночной недостаточностью

Несмотря на успехи в изучении острой печеночной недостаточности, смертность в отсутствие трансплантации печени остается неприемлемо высокой. Larsen et al. описывают результаты знакового 10-летнего рандомизированного клинического исследования, которое **доказывает, что плазмаферез может повышать выживаемость пациентов с острой печеночной недостаточностью**, и подтверждает эффективность систем детоксикации.



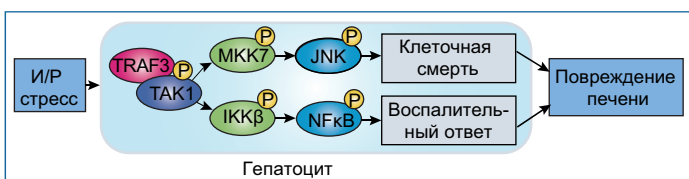
Larsen et al.

## ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ

### TRAF3 и NK-клетки при ишемически-реперфузионном повреждении печени

Ишемически-реперфузионное (И/Р) повреждение печени, вызывающее смерть гепатоцитов и воспалительную реакцию печеночной ткани, может осложнять различные хирургические вмешательства, например трансплантацию печени. В январском выпуске Journal of Hepatology опубликованы 2 статьи, рассказывающие о механизмах, которые запускают ишемически-реперфузионное повреждение или, наоборот, защищают от него. Hu et al. показали, что белок **TRAF3** (фактор 3, ассоциированный с рецептором фактора некро-

за опухолей) способствует развитию повреждения печени и воспаления посредством TAK1-зависимой (TGF- $\beta$ -активируемая киназа-1) активации сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы и I $\kappa$ B-киназы. Эти данные позволяют определить мишени для новых методов лечения. Eggenhofer et al. изучили роль NKp46+ -клеток, экспрессирующей связанный с рецептором ретиноевой кислоты орфанный ядерный рецептор (ROR $\gamma$ t) и выделяющих интерлейкин 22 (NK22-клеток), которые считаются специфическим подтипом NK-клеток. Исследователи показали, что **экспрессирующие ROR $\gamma$ t NK22-клетки играют важную защитную роль при ишемически-реперфузионном повреждении печени у мышей.**



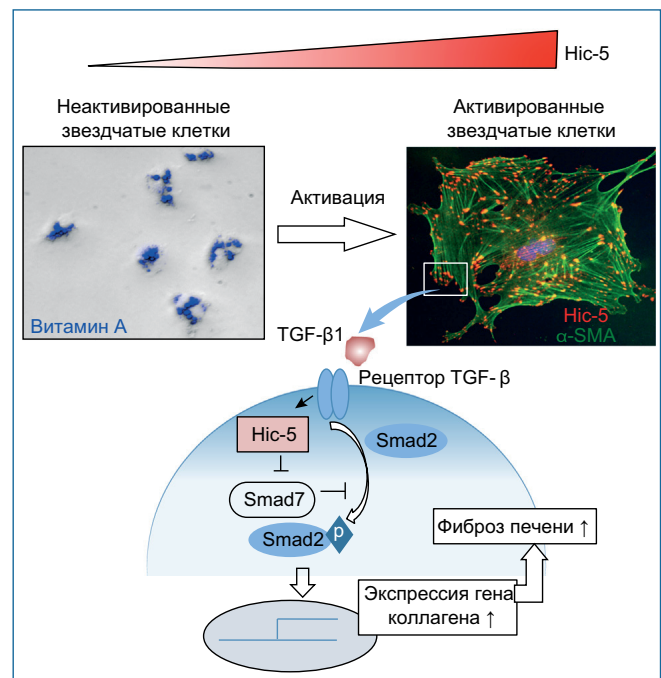
Hu et al.

## ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

### Роль Hic-5 и возраста

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) считается ключевым фактором активации звездчатых клеток печени и

продукции компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Hic-5 (перекисью водорода активируемый клон 5), также известный как *Tgfb1i1* (TGF- $\beta$ 1-индуцируемый транскрипт 1), — ген-мишень TGF- $\beta$



Lei et al.

с неизвестной функцией. На моделях фиброза печени у мышей с отсутствием *Hic-5* и с *Hic-5* «дикого типа» Lei et al. показали, что недостаток **Hic-5 ослабляет активацию звездчатых клеток и фиброз печени** за счет ингибирования сигнального пути TGF-β/Smad2 и активации пути Smad7. Таким образом, ингибирование Hic-5 может быть эффективным при лечении фиброза печени.

В настоящее время получено очень мало информации о влиянии возраста на обновление ВКМ. Этот вопрос изучили Karsdal et al., которые исследовали фрагменты ВКМ в сыворотке крыс возрастом от 1 до 12 мес. Ученые показали, что скорость обновления ВКМ у молодых и старых животных различалась в 30 раз. Это связывают с ростом организма, различным составом ВКМ и более высокой регенерационной способностью соединительной ткани у молодых крыс. **Эти данные могут быть исполь-**

**зованы для поиска диагностических и терапевтических биомаркеров фиброза на основе концентрации компонентов ВКМ в сыворотке.**

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ АДЕНОМЫ**

**Защитная роль Nrf2 и p65**

Одной из частых причин нарушения гомеостаза гепатоцитов считается повышенное образование реактивных форм кислорода. Последующий оксидативный стресс вызывает автономный (внутренний) клеточный ответ, направленный на восстановление гомеостаза. Фактор транскрипции Nrf2 (кодируемый *Nfe2l2*) относится к семейству белков bZIP, активируемых при оксидативном стрессе. Он связывается с компонентами антиоксидативного ответа в области промотора целевых

генов и играет важную роль в восстановлении гомеостаза в ответ на оксидативный стресс. Köhler et al. заинтересовались взаимодействием Nrf2 и NF-κB/p65 (кодируемый *RelA*) и изучили мышей с выключенными генами *Nfe2l2* и *RelA*. Они показали, что у самок мышей с двойной мутацией развиваются доброкачественные воспалительные опухоли печени, аналогичные воспалительным гепатоцеллюлярным аденомам у человека. Они также обнаружили **функциональные взаимодействия между Nrf2 и NF-κB/RelA в гепатоцитах, которые играют важную роль в поддержании гомеостаза за счет защиты печени от некроза, воспалительного процесса и фиброза.**

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)**

**Предоперационное определение градиента давления в печеночной вене (ГДПВ)**

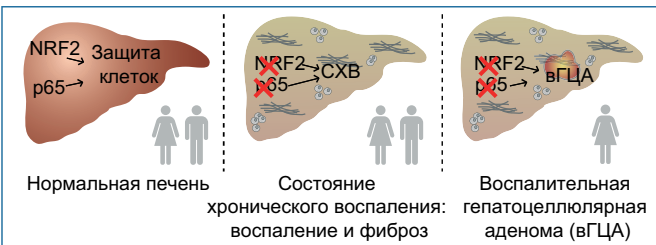
Прогнозирование постгепатэктомической печеночной недостаточности у пациентов после резекции печени при ГЦР является непростой задачей. Исследователи предположили, что предоперационный ГДПВ выше 10 мм рт. ст. может быть

связан со значительным риском постгепатэктомической печеночной недостаточности. Однако Cucchetti et al. показали, что **при использовании предоперационного ГДПВ для стратификации риска постгепатэктомической печеночной недостаточности предложенное пограничное значение в 10 мм рт. ст. исключает приблизительно 25 % пациентов, у которых была бы возможна эффективная операция без риска краткосрочных и среднесрочных осложнений.**

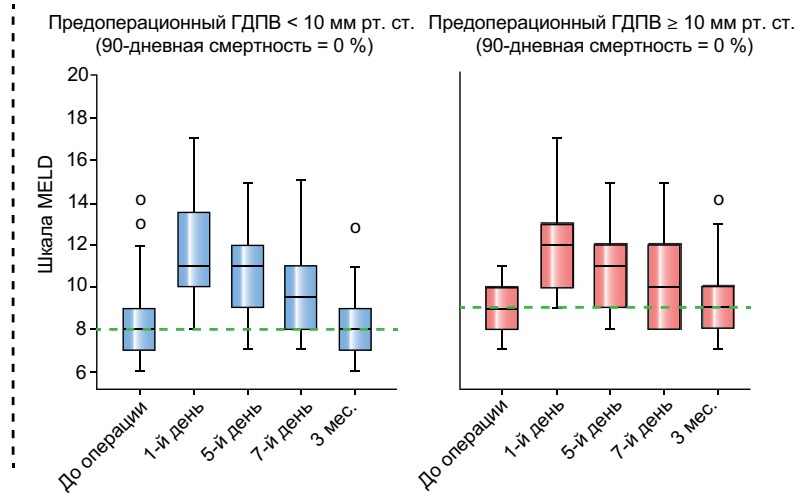
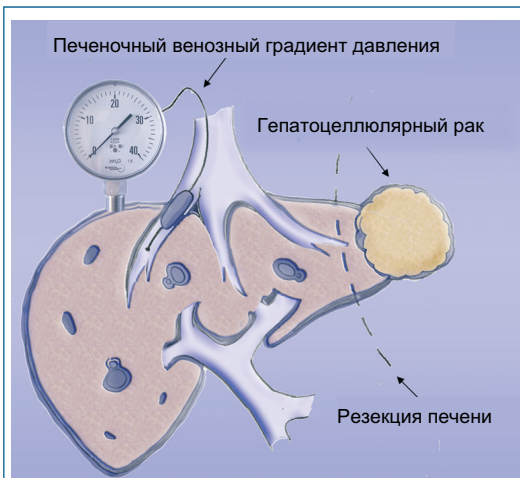
**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)**

**Гестационный риск стеатоза у мышей. Хемокины регулируют воспалительный процесс при стеатогепатите**

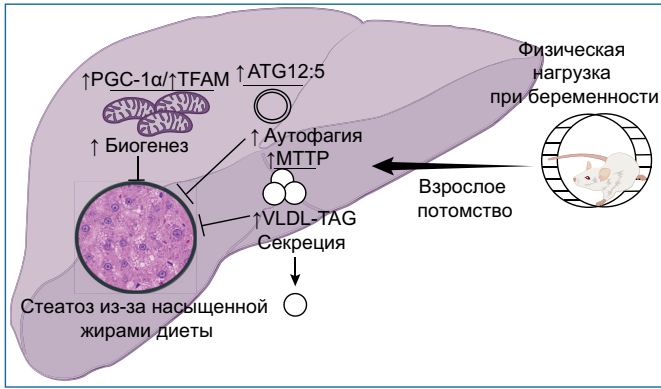
Физические нагрузки у матери повышают защиту взрослого потомства от некоторых заболеваний, но их влияние на развитие заболеваний печени в большинстве своем неизвестно. В своей работе Sheldon et al. показали, что **физические нагрузки у мышей во время беременности снижают риск стеатоза у взрослого потомства**



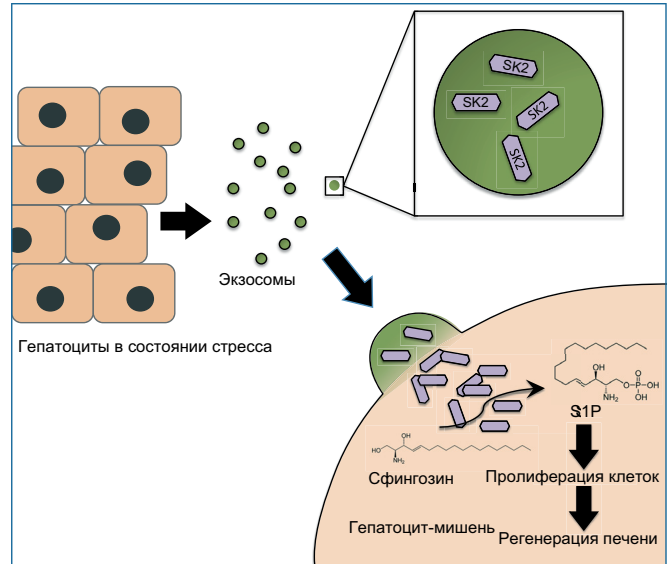
Köhler et al.



Cucchetti et al.



Sheldon et al.



Nojima et al.

при насыщенной жирами диете. Авторы убедительно продемонстрировали, что потомство мышей, которые подвергались физическим нагрузкам во время беременности и которые получали насыщенную жирами пищу, имело меньшую массу жировой ткани, лучшую толерантность к глюкозе и **меньшую частоту стеатоза печени**. Эти наблюдения могут быть связаны с повышением маркеров печеночного митохондриального биогенеза и секреции триацилглицерола. Результаты этих экспериментов, еще ожидающих подтверждения в эпидемиологических исследованиях, согласуются с данными последнего опубликованного в журнале исследования, которое указывает на **защитное действие физических упражнений против жировой болезни печени**.

СХС-хемокины играют роль хемоаттрактантов для нейтрофилов, инфильтрирующих печеночную ткань при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Zhang et al. провели трансляционное исследование, в котором изучали образцы ткани человека и мышей с генетической и/или фармакологической блокадой **СХС3-рецепторов**. Ученые обнаружили, что в печеночной ткани пациентов с НАСГ значительно повышена концентрация СХС3 и *Sxcr3*<sup>-/-</sup>-мыши были более резистентными к стеатогепатиту вследствие нарушений питания. Важно отметить, что

активация СХС3 приводила к аутофагосомно-лизосомным нарушениям и повреждению эндоплазматического ретикулула в экспериментальных моделях НАСГ. Эти данные показывают, что влияние на **СХС-хемокины может быть потенциальной стратегией лечения стеатогепатита**. Главная трудность такого подхода в том, что эти вещества необходимы для развития защитных реакций при бактериальных инфекциях. Для изучения безопасности длительной блокады СХС-хемокинов необходимы дополнительные исследования.

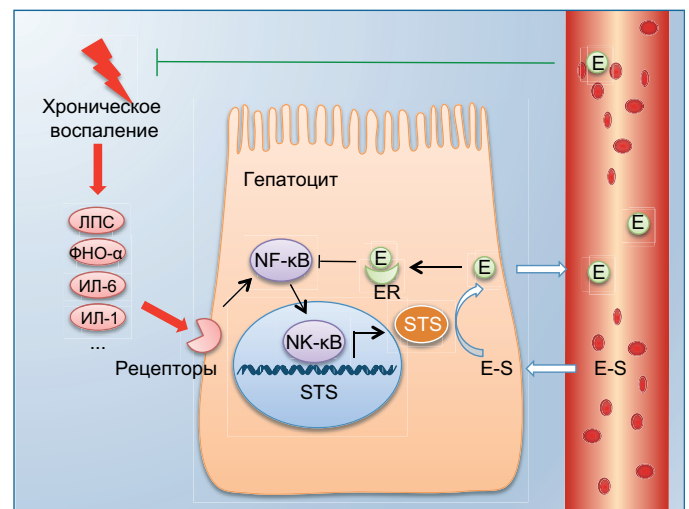
**ГЕПАТИТ С**  
**Лучшее — враг хорошего.**  
**Исследование IIIb фазы MALACHITE: последний кусочек пазла. Новые данные о HCV-индуцированных изменениях липидного метаболизма**

Преимущество современной безынтерфероновой терапии (противовирусных препаратов прямого действия — ПППД) по безопасности и эффективности ранее не было показано в исследованиях методом прямого сравнения с ПППД-комбинированной трехкомпонентной терапией (включая пегинтерферон альфа [ИФН-α] и рибавирин [RBV]). В двух открытых иссле-

дованиях IIIb фазы Dore et al. сравнивали безопасность и эффективность пероральной комбинации омбитасвир + паритапревир + ритонавир и дасабувир ± RBV и комбинированной трехкомпонентной терапии с телапревиром + ИФН-α + RBV у ранее не получавших (MALACHITE-I) или получавших лечение (MALACHITE-II) пациентов с вирусом гепатита С типа 1 без цирроза печени. У пациентов, ранее не получавших лечение, безынтерфероновая терапия по сравнению с тройной комбинацией позволила достичь частоты вирусологического ответа 97 % и 80 %, а

у получавших лечение — 99 % и 66 % соответственно. **Также значительные различия в пользу безынтерфероновой терапии наблюдались по таким показателям, как сообщаемые пациентами исходы, преждевременное прекращение лечения и серьезные нежелательные явления.** Есть ли причины и дальше применять лечение интерферонами? Ответ данного исследования — нет.

HCV нарушает пути метаболизма липидов для репликации вируса, что приводит к дислипидемии, снижению холестерина сыворотки и сте-



Jiang et al.

атозу печени — характерному признаку HCV генотипа 3 — а также изменяет ответ на анти-вирусные препараты. Целью исследования Younossi et al. была оценка специфических изменений сывороточных липидов и метаболизма стеролов для HCV типов 2 и 3 на основании тяжести заболевания и ответа на лечение софосбувиром и рибавирином. **При инфекции HCV типа 3 было обнаружено снижение липогенеза de novo** за счет нарушения конечных этапов синтеза холестерина или избирательного нарушения липидной секреции гепатоцитом, что приводило к гипохолестеринемии. Эти изменения, однако, восстанавливались за счет софосбувир-индуцированного ингибирования репликации вируса. Это исследование позволяет получить новые данные о селективной дисрегуляции пост-скаваленового синтеза стеролов и липидного метаболизма при HCV-инфекции.

## ГЕПАТИТ E

### Секреция инфекционного вируса гепатита E с мочой

Вирус гепатита E (HEV) преимущественно реплицируется в печени, однако в последнем

исследовании на животных было показано, что вирус имеет более широкую тропность, включая тонкую кишку, лимфатические узлы, толстую кишку, головной мозг и почки, и это может объяснять значительное количество внепеченочных проявлений инфекции. **Исследование Geng et al. в первый раз обнаружило РНК HEV и антигены HEV в моче пациентов с острой и персистирующей HEV-инфекцией. Инфекционность полученного из мочи HEV была доказана путем инокуляции обезьянам.** Исследование не только сообщает новые данные о механизме репликации HEV и его диссеминации HEV, но также предлагает использовать тесты на HEV-антигены в моче в качестве маркеров вирусемии при гепатите E.

## ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОПечН) И РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

### Полученные из печени экзосомы могут стимулировать регенерацию печени

В данном выпуске журнала опубликована прекрасная рабо-

та Nojima et al. **Исследователи показывают, что полученные из гепатоцитов экзосомы (но не из других клеток) могут стимулировать регенерацию печени in vitro и на моделях животных in vivo.** По их данным, механизмом этого явления можно считать перенос в гепатоциты сфингозинкиназы-2, которая повышает синтез сфингозин-1-фосфата в гепатоцитах, что можно попробовать применить у человека.

## ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ NF-κB-индуцированная стероидсульфатаза может вызывать феминизацию для ограничения воспаления. Печеночный тканевой фактор способствует гиперкоагуляции при циррозе

До сих пор неизвестны ни точный механизм феминизации при циррозе печени, ни роль повышения концентрации эстрогенов в регуляции воспаления. Jiang et al. показывают, что при циррозе печени новой мишенью NF-κB становится ген STS (кодирующий стероидсульфатазу). **Их данные подтвер-**

ждают, что причиной избытка эстрогенов при хронической болезни печени может быть **воспалительная индукция STS.** Авторы предполагают, что эстрогены могут регулировать воспаление в печеночной ткани за счет механизма отрицательной обратной связи.

Механизмы нарушений коагуляции при циррозе также неизвестны, при этом многие исследования показывают, что, несмотря на повышение протромбинового времени, у пациентов наблюдается гиперкоагуляция. **Очень важное исследование на животных Rautou et al. неоспоримо доказывает большую роль печеночного «тканевого фактора» в развитии гиперкоагуляции, наблюдаемой у этих животных.** Блокирование печеночного фактора и сохранение миелоидного фактора позволило избежать развития гиперкоагуляции.

**Richard Moreau\*** at Inserm U1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Clichy and Paris, France; UMRS1149, Université Paris Diderot, Paris, France; DHU UNITY, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflammex, ComUE Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

\*Автор, ответственный за переписку. *E-mail address:* richard.moreau@inserm.fr

**Ramon Bataller** at Division of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.

**Thomas Berg** at Section Hepatology, Clinic for Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany.

**Jessica Zucman-Rossi** at Inserm UMR-674; Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides; IUH; Paris, France; Université Paris Descartes; Labex Immuno-oncology; Faculté de Médecine; Sorbonne Paris Cité; Paris, France.

**Rajiv Jalan** at Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Hospital, UK.