

Выбор редакции

Апрель 2016 г.

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

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Четыре простые меры для снижения смертности, связанной с употреблением алкоголя

Данные многочисленных исследований показали, что существует прямая зависимость между количеством потребляемого алкоголя и риском смерти, как на уровне отдельного человека, так и на уровне целой нации. В работе Sheron представлен отличный обзор современных литературных данных и предложены 4 относительно простых решения проблемы.

- Регулярное постепенное повышение налогов выше уровня инфляции.
- Установление минимальных цен на алкогольную продукцию.
- Защита детей от рекламы алкоголя.
- Максимально раннее начало лечения.

Введение этих мер потребует согласованных действий от всех задействованных государственных институтов и организаций.



Sheron 2016

ВОСПАЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ

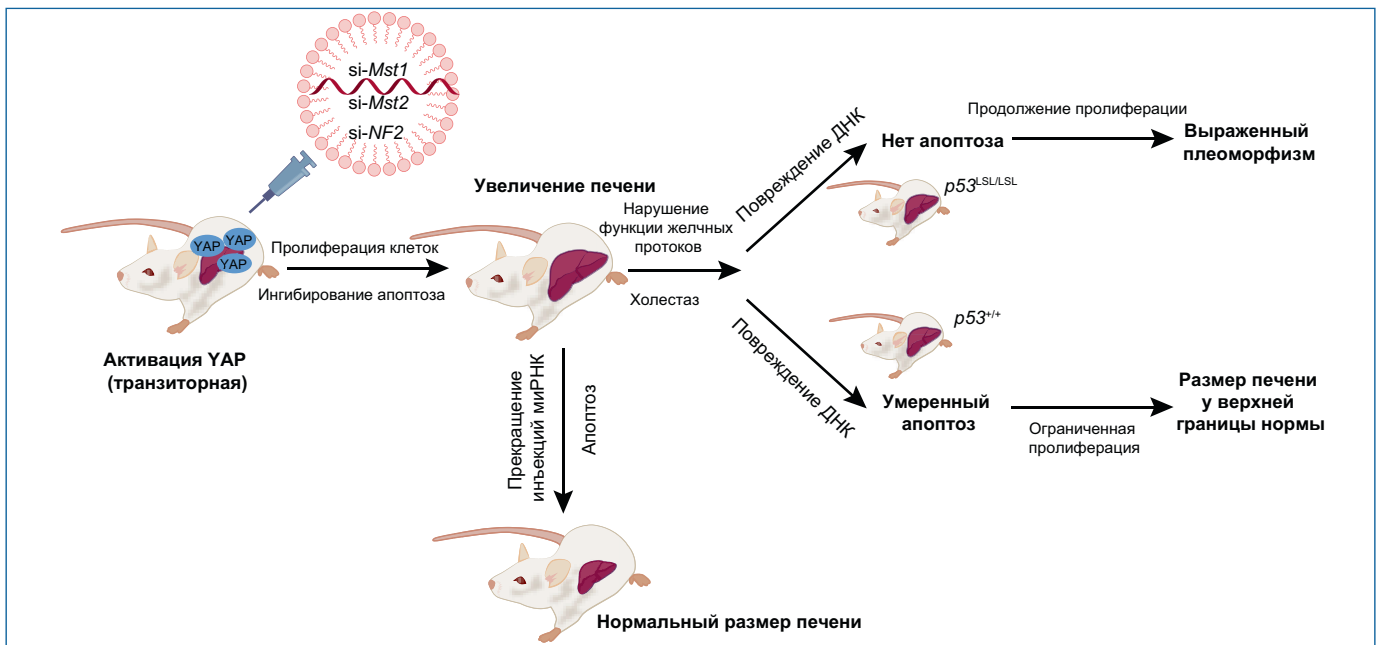
Изменение функции сигнального пути Hippo/Yap1 влияет на размер печени

Сигнальный путь Hippo участвует в контроле размеров

печени за счет ингибирования ко-активатора транскрипции Yap1. Избыточная экспрессия гиперактивного мутантного Yap1 или ингибирование пути Hippo может привести к увеличению печени у различных животных. Yin *et al.* разработали

новую модель обратимой индукции гепатомегалии у мышей с помощью воздействия наночастиц малых интерферирующих РНК (миРНК) на две киназы сигнального пути Hippo, а именно киназы семьи Ste20 млекопитающих 1

и 2 (*Mst1* и *Mst2*, кодирующих белок, подобный фактору роста гепатоцитов, и серин/треонин-протеинкиназу 3 соответственно), и активатор *NF2* (кодирующий белок Мерлин, или нейрофибромин 2). Гепатомегалия, развившаяся



Yin *et al.* 2016

в результате ингибирования тремя наночастицами миРНК, повторяла специфический фенотип *Mst1^{-/-} Mst2^{-/-}*, что видно по избыточной пролиферации гепатоцитов и активации *Yap1*. Одновременное воздействие четвертой наночастицы миРНК против *Yap1* полностью блокировало рост печени. **Эти данные доказывают, что изменение экспрессии генов с помощью наночастиц может влиять на размер печени у взрослых особей.**

РАЗВИТИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА (ГЦР)

Моноцит-зависимое повреждение печени способствует специфическому онкогенезу; пероксисомальная оксидаза гидроксикислот обладает онкосупрессорными свойствами

Содержание лейкоцитов в опухолях очень различно, как и роль каждого подтипа клеток в активации или ингибировании онкогенеза. *Juric et al.* изучили две модели опухолей печени мышей, индуцированных гиперэкспрессией *MYC* или комбинации онкогенов миристоилированного *AKT* и *NRASV12* в результате гидродинамической трансфек-

ции. В результате было обнаружено, что профиль лейкоцитов не всегда позволяет предсказать их участие в онкогенезе, что их влияние регулируется онкогенами и что моноцит-зависимое повреждение ткани селективно способствует *MYC*-онкогенезу.

Оксидазы L-2-гидроксикислот относятся к флавин-мононуклетотид-зависимым пероксисомальным ферментам, ответственным за окисление 2-гидрокси-жирных кислот в кетокислоты, что приводит к образованию пероксида водорода. *Mattu et al.* изучили роль оксидазы гидроксикислот 2 (кодируемой *Hao2*) в раковых опухолях печени крыс, мышей и человека. **Они обнаружили, что *Hao2* является онкосупрессорным геном, и нарушение его регуляции играет важную роль на ранних стадиях формирования ГЦР.**

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

Клетки Купфера, мочевая кислота и глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) при НАЖБП

Клетки Купфера способствуют развитию воспаления в ткани печени у пациентов с НАЖБП, однако молекулярные механизмы этого процесса до сих пор неизвестны. *Robert et al.* в своей статье показали роль

индуцируемой рецепторами глюкокортикоидов лейциновой застевки-молнии (**GR-GILZ**) в воспалении печени при ожирении. С помощью экспериментов на различных комбинациях первичных культур, а также при фармакологических и генетических экспериментах на мышах авторы показали, что ожирение вызывает ингибирование пути *GR-GILZ* в клетках Купфера, приводящее к развитию воспаления. Этот сигнальный путь может быть потенциальной мишенью для нового лечения пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. В другом исследовании *Wan et al.* изучили связь между гиперурикемией, **НАЖБП и инсулинорезистентностью.** Авторы показали, что мочевая кислота прямо индуцирует накопление жира в гепатоцитах и инсулинорезистентность, а также способствует нарушению сигнальных путей инсулина как *in vivo*, так и *in vitro*. Это интересное исследование доказывает, что активация **инфлам-массы NLRP3 (семейство рецепторов подобных нуклеотид-связывающему домену олигомеризации [NOD] — NLR, содержащих пириновый домен 3)** является важным механизмом, опосредующим негативные эффекты мочевой кислоты при НАЖБП. В третьем исследовании, проведенном *Junker et al.*, было изучено влияние ГПП-1 на секрецию глюкагона у пациентов с НАЖБП и у контрольной группы. У пациентов с НАЖБП были отмечены гиперглюкагонемия натощак, **но сохранение ГПП-1-опосредованного ингибирования выделения глюкагона, не зависящего от концентрации глюкозы в плазме.** Эти результаты показывают, что сохранение глюкагоностатического и повышение инсулиноотрицательного эффектов ГПП-1 при НАЖБП может быть важным фактором для сохранения нормогликемии. Все эти три исследования указывают возможные мишени лечения НАЖБП и описывают

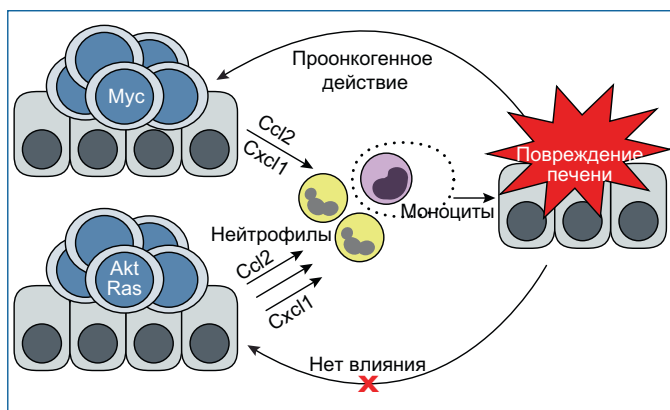
важные метаболические эффекты ГПП-1 у пациентов с жировой болезнью печени.

ГЕПАТИТ С

Существует ли риск лактат-ацидоза при лечении декомпенсированной HCV-инфекции нуклеозидными ингибиторами полимеразы? Лечение острой HCV-инфекции у лиц с ВИЧ

Современные безынтерфероновые комбинации противовирусных препаратов прямого действия имеют очень хорошие профили безопасности в исследованиях у пациентов с HCV-индуцированной хронической печеночной недостаточностью. Однако *Welker et al.* в своем исследовании ставят под сомнение безопасность комбинаций нуклеозидных ингибиторов NS5B-полимеразы HCV при лечении пациентов с декомпенсацией заболевания. **Они описывают большое количество нежелательных явлений, включая семь эпизодов лактат-ацидоза у 35 пациентов с декомпенсированным циррозом, получавших софосбувир + рибавирин.** Хотя причинно-следственная связь не до конца установлена и требуются дополнительные исследования, что также подчеркивается в редакционной статье *Jay Hoofnagle* в этом номере, настоящее исследование напоминает нам, что профиль безопасности нуклеозидных ингибиторов полимеразы HCV еще не был полностью изучен в опорных исследованиях и что у некоторых категорий пациентов могут наблюдаться редкие нежелательные явления.

Оптимальное лечение острой HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных мужчин, вступающих в сексуальную связь с мужчинами (МСМ), оста-



Juric et al. 2016

ется дискуссионным вопросом. До сих пор рекомендовалась комбинация ПегИФН-α + рибавирин в течение 24 нед. В проспективном датском мультицентровом исследовании большой когорты ко-инфицированных пациентов Hullegie *et al.* была изучена возможность добавления ингибитора протеаз первого поколения боцепревира для снижения длительности лечения до 12 нед. у лиц, быстро ответивших на лечение на 4-й неделе. **Двенадцатинедельная терапия комбинацией ПегИФН-α + рибавирин (в дозах по массе тела) и боцепревира позволила добиться 100 %-го излечения у лиц, быстро ответивших на лечение.** Хотя противовирусные препараты прямого действия не одобрены для лечения острой HCV-инфекции и их использование также ограничено высокой стоимостью, короткий курс препаратов первого поколения в рамках тройной комбинации может рассматриваться в качестве возможного лечения у этой категории пациентов.

ГЕПАТИТ В

Неинвазивная оценка фиброза печени при хронической HBV-инфекции, долгосрочный риск ГЦР при лечении противовирусными препаратами, антисмысловой подход для лечения HBV-инфекции

Неинвазивные методики определения фиброза все больше вытесняют биопсию печени в стадировании хронической HCV-инфекции, однако их роль и точность при HBV-инфекции еще не до конца изучены. Kim *et al.* оценили две наиболее часто применяемые шкалы для хронического гепатита С — отношение аспартатаминотрансферазы (АсАТ) к числу тромбоцитов

(индекс APRI) и четырехфакторный индекс фиброза (FIB-4), учитывающий АсАТ, АлАТ, число тромбоцитов и возраст пациента, — в большой когорте пациентов из 575 человек с хроническим гепатитом В. **Исследование показало, что обе шкалы не могут правильно установить стадию фиброза или отслеживать его прогрессирование при приеме противовирусных препаратов.** Необходимо помнить об этих ограничениях при неинвазивной оценке фиброза с помощью шкал HCV при других хронических заболеваниях печени. Также следует учитывать другие специфические характеристики хронической HBV-инфекции при динамической оценке фиброза.

Несмотря на эффективный контроль репликации HBV при лечении высокоэффективными пероральными противовирусными препаратами, это заболевание может приводить к развитию ГЦР в 0,01–5 % случаев. Для организации долгосрочных программ наблюдения необходимо вовремя выявлять пациентов с высоким риском ГЦР. Следует отметить, что для азиатской популяции уже было предложено несколько оценочных шкал риска ГЦР, однако для европеоидной популяции они имеют лишь среднюю прогностическую ценность. Для разработки точной шкалы риска ГЦР в этой популяции Papatheodoris *et al.* провели крупное многоцентровое исследование 1815 пациентов, получавших энтекавир или тенофовир в течение 12 мес. Авторы показали, что шкала PAGE-B, учитывающая исходный возраст, пол и число тромбоцитов, может быть простым и надежным инструментом для определения пятилетнего риска ГЦР в европеоидной популяции. Если эти данные будут подтверждены в других исследованиях, шкала PAGE-B может стать новым инструментом для долгосрочного наблюдения после противовирусной терапии.

Возможность применения противовирусной терапии ан-

тисмысловыми олигонуклеотидами для специфического снижения антигенемии HBV была изучена *in vivo* и *in vitro* Billioud *et al.* на HBV-трансгенных мышцах и культурах клеток. **Антисмысловой подход показал свою эффективность против всех генотипов вируса, значимо снижая уровни HBsAg и экспрессию генов HBV, опосредованную ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сССДНК).** В данной статье впервые описана антисмысловая стратегия, которая может стать новым лечением хронической HBV-инфекции.

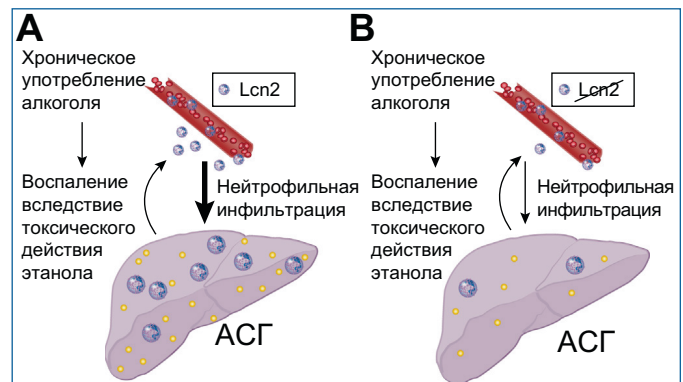
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Новые подходы к лечению портальной гипертензии — изменение процессов коагуляции и обмена аммиака; биомаркеры алкогольного стеатогепатита (АСГ) и острой печеночной недостаточности на фоне хронической (ОПечНХ)

Лекарственная терапия портальной гипертензии в настоящее время заключается только в применении неселективных бета-блокаторов. В данном номере опубликованы два прекрасных исследования новых методов лечения портальной гипертензии, которые могли бы быть перенесены в клинические условия. Первое

исследование, выполненное Cerini *et al.*, показало, что **антикоагулянт эноксапарин снижает тяжесть портальной гипертензии при длительном применении у животных.** Его действие обусловлено двумя механизмами — ингибированием звездчатых клеток и уменьшением количества печеночных микротромбов. Второе исследование, проведенное Jalan *et al.*, впервые продемонстрировало, что аммиак — метаболит, накапливающийся при печеночной недостаточности и часто связанный с развитием печеночной энцефалопатии, — может вызывать дисфункцию звездчатых клеток печени. **Снижение концентрации аммиака с помощью экспериментального препарата OCR-002 позволило уменьшить выраженность портальной гипертензии.**

Алкогольный гепатит характеризуется нейтрофильной инфильтрацией печеночной ткани, однако механизмы этого процесса неизвестны. В новом исследовании Wieser *et al.* изучили роль нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, кодируемого липокалином 2), положительного белка острой фазы, который может привлекать иммунные клетки, в механизме АСГ. **Исследователи показали, что в нейтрофилах, инфильтрирующих печеночную ткань при АСГ, повышена концентрация NGAL и что этот белок может быть возможной мишенью для лечения этого заболевания.**



Wieser *et al.* 2016

ОПечНХ — относительно недавно описанное состояние. Gronbaek *et al.* использовали материалы пациентов, полученные в исследовании CANONIC, для того, чтобы изучить, возможно ли добавление в современные прогностические шкалы такого параметра, как концентрация сквенджер-рецепторов, экспрессируемых на нейтрофилах. **Ученые убедительно показали, что определение концентрации растворимого рецептора CD163 может значительно повысить прогностическую ценность шкалы CLIF-ACLF с коэффициентом конкордации до 0,80.** Благодаря этим данным можно говорить о появлении нового биомаркера для оценки ОПечНХ у пациентов.

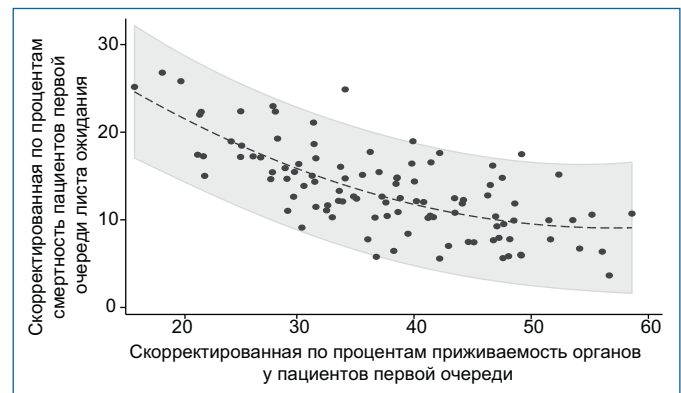
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Огромная вариабельность в частоте приживаемости органов в США. Улучшение критериев отбора для трансплантации при ГЦР

Из-за недостатка донорских органов многие пациенты из

листа ожидания умирают, несмотря на политику приоритетного распределения наиболее тяжелым больным. Goldberg *et al.* опубликовали очень важные наблюдения из исследований Национальной сети по заготовке и трансплантации органов США, проводимые для оценки различий в частоте приживаемости донорских органов в различных центрах трансплантации и влияния отказа трансплантировать органы наиболее тяжелым пациентам на клинические исходы. **Их исследование показало огромную вариабельность в приживаемости органов у тяжелых пациентов и, как следствие, повышение летальности.**

Миланские критерии считаются «золотым стандартом» отбора пациентов с ГЦР для трансплантации печени, однако с развитием методов визуализации возможно улучшение критериев отбора. Hong *et al.* изучили пациентов с ГЦР, которым была выполнена трансплантация печени от живых доноров, и обнаружили, что наиболее точно рецидив заболевания можно спрогнозировать путем позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой и определением уровня аль-



Goldberg *et al.* 2016

фафетопротейна. Эти методы были статистически значимо лучше, чем Миланские критерии, однако эти новые данные еще необходимо подтвердить в последующих исследованиях.

СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ

Математическое моделирование позволило обнаружить новые мишени лечения для снижения концентрации аммиака

Взаимоотношения компонентов в комплексных системах со множеством показателей очень сложно изучать только в

условиях эксперимента. В этой ситуации могут быть полезны методы системной биологии, а в частности математическое моделирование. Ghallab *et al.* опубликовали интересные данные о метаболизме аммиака. Они создали интегрированную модель метаболизма аммиака и обнаружили, что эта модель в недостаточной степени оценивает потребление аммиака при повреждении печени через известные метаболические пути. Дальнейшее изучение системы показало также участие в промежуточном метаболизме фермента глутаматдегидрогеназы. Если эти данные будут подтверждены у человека, то возможна разработка новой стратегии лечения.

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.