



# Выбор редакции

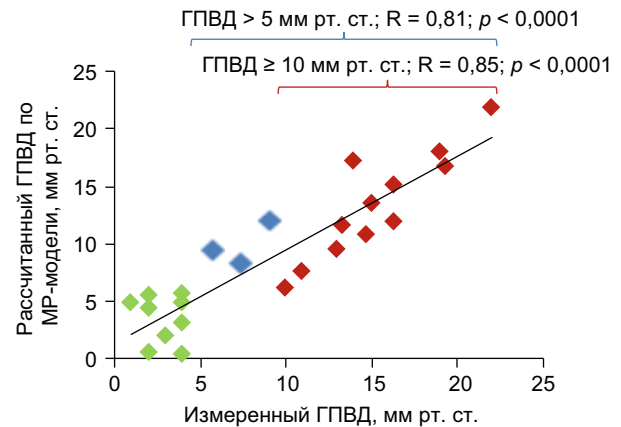
Декабрь 2016 г.

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

## СТАТЬЯ МЕСЯЦА

### MPT может стать заменой инвазивному измерению давления в воротной вене

Лечение портальной гипертензии очень сильно осложняется необходимостью измерять давление в воротной вене, поскольку проведение данной инвазивной процедуры требует наличия специальных навыков и она слишком сложна для рутинного применения в клинической практике. В новом номере опубликована важная статья **Palaniyappan et al.**, в которой приведены убедительные данные о возможности применения новых математических алгоритмов для оценки гемодинамики внутренних органов и архитектоники печени. Полученные результаты весьма сходны с данными инвазивного измерения градиента печеночного венозного давления. Эта математическая модель была проверена на небольшой когорте пациентов. Если эти данные будут подтверждены в других исследованиях, то это может стать переворотом в практической гепатологии.



Palaniyappan et al. 2016

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК

### Талидомид: старый препарат для новых целей?

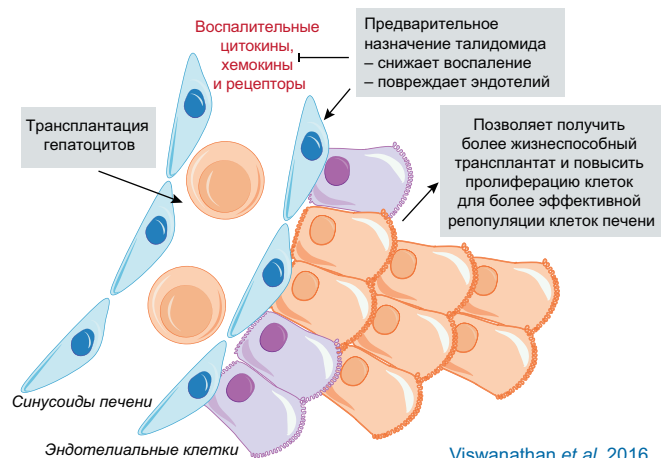
Трансплантация клеток печени была предложена в качестве альтернативы трансплантации печени, однако для успешного проведения этой процедуры необходимо получить достаточное количество клеток. Клеточный трансплантат может быть непригодным для дальнейшего использования при заборе большого количества нейтрофилов или клеток Купфера. Для уменьшения количества этих клеток в трансплантате было предложено использовать талидомид, который ингибирует синтез цитокинов и их сигнальные пути. **Viswanathan et al.** в экспериментах на животных показали, что талидомид повышает эффективность забора трансплантата и клеточной репопуляции пе-

чени. Эффект талидомида не удалось полностью повторить, заменив его на репертаксин или этанерцепт, что указывает на особый механизм его действия.

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ АДЕНОМА

### Наблюдение после менопаузы

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) — это редкая доброкачественная опухоль печени, развивающаяся у женщин репродуктивного возраста и часто связанная с приемом пероральных контрацептивов. До сих пор непонятно, необходимо ли продолжать наблюдение за женщинами с ГЦА после наступления у них менопаузы. **Klomprenhouwer et al.** изучили этот вопрос в поперечном когортном исследовании с участием 48 женщин в менопаузе с ГЦА. Они пока-



Viswanathan et al. 2016

зали, что, во-первых, с наступлением менопаузы диаметр ГЦА значительно уменьшается и продолжает уменьшаться со временем. **Таким образом, в рутинном наблюдении за женщинами с ГЦА < 5 см после менопаузы нет необходимости.** Во-вторых, они обнаружили, что качество жизни, связанное с состоянием здоровья, у таких женщин ниже, чем в общей популяции.

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

### Эффективность скрининга на ГЦР

В научной литературе мало данных об эффективности скрининга на ГЦР в снижении смертности от онкологических заболеваний у пациентов с циррозом печени. **Mittal et al.** провели ретроспективное когортное исследование ме-

## ВЫБОР РЕДАКЦИИ

дицинских записей пациентов с ГЦР за период с 2005 по 2010 г. на предмет прохождения ими скрининга на ГЦР за 2 года до установления диагноза. Они показали, что проведение скрининга **до установления диагноза у данной группы было связано со значимым 38%-м снижением общей смертности**. Снижение смертности исследователи объяснили выявлением заболевания на ранней стадии и получением пациентами специфического лечения.

### НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (НАСГ)

***BCL3* опосредует развитие воспаления при НАСГ, варианты связанного с аутофагией гена *IRGM* и риск НАЖБП, механизмы стеатоза печени при недостаточном питании**

Продукт экспрессии гена В-клеточного хронического лейкоза/лимфомы 3 (*BCL3*) участвует в регуляции NFκB — ключевого индуктора воспаления. В исследовании Gehrke et al. была изучена роль данного гена у животных и людей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Гепатоцит-специфичная гиперэкспрессия *BCL3* приво-

дила к развитию стеатоза печени, усилению воспаления и повреждению клеток печени. Кроме того, экспрессия *BCL3* снижала чувствительность к инсулину. Авторы обнаружили, что ключевыми регуляторами печеночного метаболизма и передачи провоспалительного сигнала *BCL3* являются факторы транскрипции PPARα, PPARγ and PGC-1α. Интересно отметить, что эти же данные были получены при изучении НАСГ у людей с повышенной экспрессией и ядерной локализацией *BCL3*. Данное исследование представляет *BCL3* в качестве нового регулятора стеатоза, чувствительности к инсулину и воспаления при НАСГ.

Процессы аутофагии регулируют накопление липидов в гепатоцитах. Lin et al. изучили, влияют ли варианты гена семейства иммуносвязанных ГТФаз M (*IRGM*) (ген, связанный с процессами аутофагии) на предрасположенность к НАЖБП. В исследование было включено 832 ребенка и подростка с ожирением, которым выполняли УЗИ печени для выявления НАЖБП. Данная патология была обнаружена у 23 % детей и подростков с ожирением. После сравнения ряда характеристик, скорректированных по возрасту и полу (индекс массы тела, пол, наличие полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2*), учеными был сделан

вывод, что **один из вариантов *IRGM* rs10065172 ([TT] генотип) независимо повышает риск развития НАЖБП (отношение шансов) в 2 раза**. Исследования *in vitro* показали, что *IRGM* регулирует скорость аутофагии и количество липидных капель в гепатоцитах. Это интересное исследование показывает, что *IRGM* может играть роль в развитии НАЖБП у человека за счет изменения липидного метаболизма через сигнальные пути аутофагии.

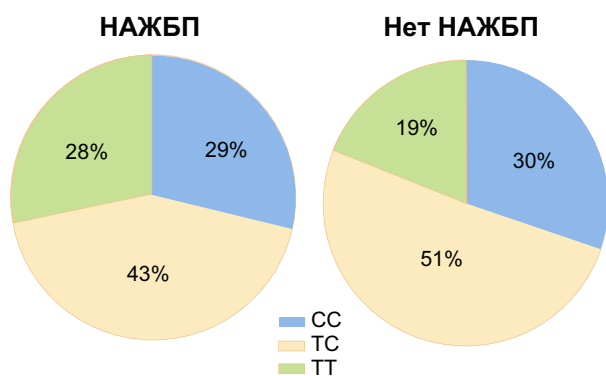
Тяжелая степень недостаточного питания связана с развитием стеатоза и гипоальбуминемии, однако механизмы этих процессов неизвестны. Van Zutphen et al. изучили функцию пероксисом и митохондрий при недостаточном питании мышей. Было показано, что у мышей, не получавших достаточно белков, развивались гипоальбуминемия и стеатоз печени вследствие дисфункции пероксисом. Затем у мышей наблюдали структурные и функциональные изменения в митохондриях и снижение уровня АТФ в печени. Интересно отметить, что **введение фенофибрата восстанавливало количество пероксисом и усиливало β-окисление в митохондриях, что снижало выраженность стеатоза и восстанавливало уровни АТФ и альбуминов в плазме**. Данное исследование описывает новые механизмы

дисфункции печени при недостаточном питании и демонстрирует защитный эффект фибратов.

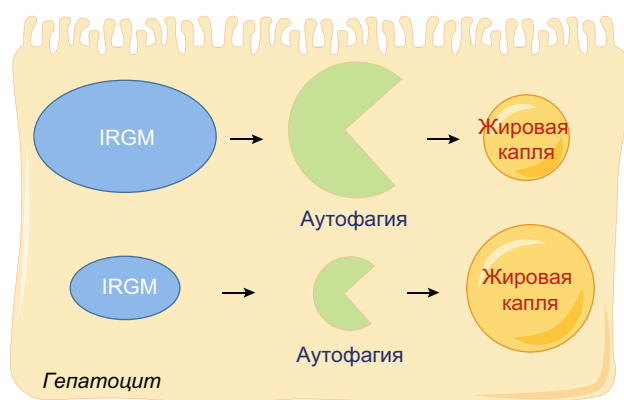
### ГЕПАТИТ С

**Глобальное распределение генотипов HCV у потребителей инъекционных наркотиков, сравнение ИФН-α-содержащих и безинтерфероновых схем с ПППД в исследовании C-EDGE Head-2-Head, снижение риска ГЦР в Австралии у пациентов с HBV-, но не с HCV-инфекцией**

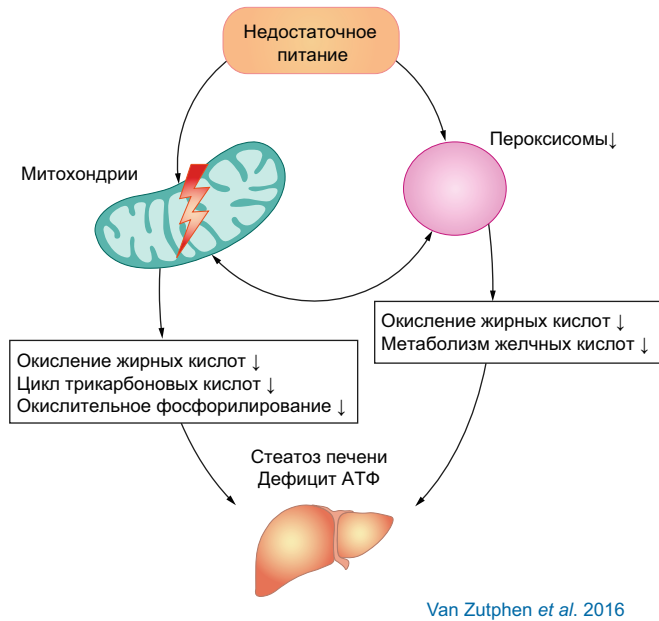
Потребители инъекционных наркотиков (ПИН) относятся к группе высокого риска передачи вируса гепатита С (HCV) и вносят значительный вклад в распространение этого вируса. Наиболее вероятно, что именно ПИН в будущем будут ответственны за распространение HCV-инфекции во всем мире. В научной литературе не было опубликовано систематических обзоров по глобальному распределению генотипов HCV у ПИН. Эти данные очень важны, т. к. генотип все еще определяет ответ на лечение, скорость прогрессирования и стратегии разработки вакцин.



Распределение генотипов rs10065172 *IRGM* у лиц с НАЖБП и без нее ( $p = 0,007$ )



Lin et al. 2016



Robaeys et al. впервые изучили распределение генотипов HCV у ПИН во всем мире и сравнили результаты с общей популяцией (см. Gower et al., J Hepatol 2014; 61 (Supplementary material): S45–57). **Наиболее важными различиями были низкая распространенность HCV генотипа 1b у ПИН и высокая распространенность генотипов 1a и 3.** Исследование также показало, что HCV генотипа 3 пришел из Индии через Афганистан в Европу и далее в Северную и Южную Америку и Австралию по путям перевозки опиоидных наркотиков.

Революция в лечении гепатита С началась в 2014 г., когда Европейское управление по лекарственным средствам (EMA) одобрило применение софосбувира в комбинации с пегилированным интерфероном (ПегИФН-α) и рибавирином в качестве лечения для всех генотипов, что позволило достичь частоты излечения 90 %. Хотя противовирусные препараты прямого действия (ПППД) с ИФН-α сегодня были заменены на безынтерфероновые схемы, не было проведено исследований,

доказывающих, что последние схемы (хотя и менее сложные) более эффективны, чем первые. Исследование C-EDGE Head-2-Head III фазы, проведенное Sperl et al., — это первая работа, в которой пациенты с HCV генотипов 1 и 4 были рандомизированы для получения либо фиксированной дозы комбинации элбасвир + grazoprevir (EBR/GZR) 1 раз в сутки внутрь, либо комбинации софосбувир + ПегИФН-α и рибавирин (SOF/PR) в течение 12 нед. **В итоге комбинация EBR/GZR была более эффективна и безопасна в лечении пациентов с HCV генотипа 1 или 4 по сравнению с SOF/PR.** Для тех, у кого остались какие-либо сомнения, эти данные показывают, что ИФН-α окончательно сдает позиции.

Хронические гепатиты В и С — одна из основных причин развития ГЦР. Они ответственны за 80 % случаев ГЦР в мире. Хотя результаты длительного наблюдения явно показывают, что эффективная противовирусная терапия снижает индивидуальный риск ГЦР, в научной литературе мало данных о влиянии предыдущих схем противовирус-

ной терапии на частоту ГЦР в популяции. Waziry et al. в своем исследовании оценили тренды заболеваемости ГЦР у пациентов с гепатитами В и С в Новом Южном Уэльсе (Австралия) в период с 2000 по 2014 г. **Было отмечено, что частота новых случаев ГЦР в год у пациентов с HBV-инфекцией стабилизировалась, а в когорте HCV-инфекции — значительно выросла.** В когорте HBV значительно снизились показатели стандартизованной по возрасту заболеваемости, а в когорте HCV эти показатели остались неизменными. Данный анализ доказывает, что снижение популяционного риска HBV-ассоциированного ГЦР является следствием улучшения противовирусного лечения гепатита В в середине 2000-х годов. ИФН-содержащая противовирусная терапия гепатита С не оказала влияния на индивидуальный риск развития HCV-ассоциированного ГЦР в Австралии.

## ГЕПАТИТ E Может ли гепатит E одногорбых верблюдов передаваться человеку?

Человеческий вирус гепатита E (HEV) имеет по меньшей мере 4 генотипа, причем генотипы 1 и 2 были обнаружены только у человека, а генотипы 3 и 4 были также найдены у животных. Животные — носители инфекции (обезьяны, домашние свиньи, дикие кабаны, дикие олени и мангусты) ответственны за зоонозный путь передачи HEV. Относительно недавно был обнаружен вирус гепатита E одногорбых верблюдов (DcHEV), который имеет генотип 7. Серотип DcHEV сходен с HEV генотипов 1 и 3, однако не была разработана клеточная культура для выращивания вируса и не было установлено,

может ли вирус передаваться от верблюдов человеку. Li et al. использовали метод обратной генетики для создания инфекционного DcHEV из клонированной кДНК, который хорошо культивировался в клетках PLC/PRF/5 и мог инфицировать макак-крабоедов. Кроме того, антигенный и иммуногенный профили полученного DcHEV были сходны с HEV генотипов 1, 3 и 4. Это важное исследование показывает, что DcHEV потенциально может вызывать межвидовую зоонозную HEV-инфекцию у приматов и, таким образом, теоретически может передаваться от верблюдов к человеку.

## ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ Метабомика спинномозговой жидкости

Прогресс в лечении печеночной энцефалопатии сильно ограничивается недостатком знаний о метаболических нарушениях в головном мозге. В прошлом подробный анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) был невозможен из-за отсутствия технологий и недостатка образцов СМЖ. Weiss et al. впервые исследовали эту проблему. Они проанализировали данные пациентов с печеночной энцефалопатией и здоровых добровольцев и провели метаболический анализ СМЖ и плазмы. **Ученые показали существование градиента на гематоэнцефалическом барьере для многих метаболитов. Наиболее важными были изменения в концентрации метаболитов энергетического обмена. Также было показано, что в мозге накапливаются высокие концентрации желчных кислот.** Ученые получили очень ценную информацию, которая может быть использована для разработки новых методов лечения.

## ВЫБОР РЕДАКЦИИ

### НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (НСХ)

#### НСХ — новая печеночная цилиопатия

НСХ — это тяжелое заболевание, которое характеризуется

развитием выраженной холангиопатии и быстрым прогрессированием до терминального цирроза печени, требующего трансплантации печени. Механизмы развития данного заболевания неизвестны. Grammatikopoulos et al. опубликовали

новые данные о генетических причинах НСХ. Они провели полное секвенирование экзома и обнаружили у пациентов с НСХ мутацию в гене *DCDC2*, который кодирует белок, содержащий домен даблкортина 2, и экспресси-

руется в ресничках холангиоцитов. Ученые описали НСХ как новый вид печеночной цилиопатии. Для получения данных о биологии и функции холангиоцитов необходимы дополнительные исследования функции DCDC2.

---

**Richard Moreau\*** at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, 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:* 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; Genomique 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.