Выбор редакции

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

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

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Памяти Thomas Earl Starzl (1926–2017 гг.)

Д-р Thomas Earl Starzl своими новаторскими работами в области трансплантации органов изменил восприятие и тактику ведения терминальной стадии органной недостаточности. Мы обязаны ему многими эпохальными достижениями, в т. ч. разработкой методов иммуносупрессии и хранения органов, и пониманием многих важных физиологических процессов, без которого успехи в этой области были бы невозможны. Он оказал колоссальное влияние на формирование всей системы медицинской помощи при терминальной органной недостаточности и подарил надежду множеству больных. Его новаторская деятельность не могла не вызывать восхищения и уважения коллег — ученых и хирургов-клиницистов.

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Парадоксальное действие интерлейкина-10, способствующее острому иммуноопосредованному поражению печени

Помимо секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и эффекторных молекул эффекторные лимфоциты CD8, активированные некоторыми вирусами при острой инфекции, образуют антивоспалительный цитокин — интерлейкин (IL)-10 (**α-спиральный цитокин 2-го класса,** первоначально названный фактором, подавляющим синтез цитокинов [CSIF]). Образуется ли он при остром гепатите B, и какова его роль при этой инфекции, пока не установлено. Fioravanti et al. исследовали его роль в патогенезе гепатита B на экспериментальной модели у мышей и обнаружили, что **образование IL-10 эффекторными лимфоцитами CD8 способствует их собственному выживанию в ткани печени и, таким образом, скорее поддерживает, чем подавляет, иммуноопосредованный патологический процесс в ней.** Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, насколько эти данные, опровергающие традиционный взгляд на IL-10, приложимы к другим инфекционным гепатитам и инфекциям других органов.

ГИПЕРФЕРРЕМИЯ

Оценка содержания железа в печени неинвазивным методом

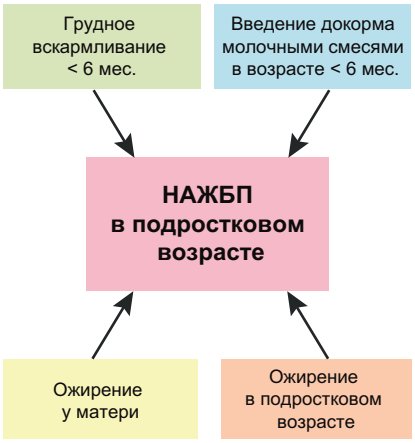
Накопление железа в печени при различных ее хронических поражениях является независимым фактором, влияющим на выживаемость и риск развития рака. Mueller et al. исследовали диагностические возможности неинвазивного определения концентрации железа в ткани печени новым прибором для измерения магнитной восприимчивости при комнатной температуре (room-temperature susceptometer — RTS). Проспективное когортное исследование с участием 264 пациентов с симптомами накопления железа в печени и без них или с ее заболеваниями показало, что **RTS позволяет быстро определить концентрацию железа в печени без инвазивного вмешательства** и может быть использован для этой цели как прикроватный диагностический метод, менее затратный, чем магнитно-резонансная томография.

АЛКОГОЛЬНЫЙ И НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Раннее выявление высокого риска, связанного с потреблением алкоголя, влияние ожирения у матери и раннего введения докорма молочными смесями на риск развития НАЖБП у подростков; диагностика стеатогепатоза с помощью эластометрии с контролируемым параметром затухания

Многие пациенты с далеко зашедшей алкогольной болезнью печени имеют в анамнезе неоднократные госпитализации, что свидетельствует об упущенных возможностях терапевтического вмешательства. Westwood et al. проводили первичную идентификацию больных с высоким риском алкогольного поражения печени при госпитализации. Злоупотребляющих алкоголем направляли на короткое вмешательство по лечению алкоголизма или для оценки специалистом по лечению алкоголизма. Скрининг выполнен в 48 211 случаях госпитализации. В 2,3 % случаев больные расценены как имеющие повышенный риск алкогольного поражения и в 4 % — как имеющие высокий риск. **Больные из группы высокого риска чаще госпитализировались** в предшествующие 3 года и чаще обращались в отделения экстренной помощи. Заслуживает внимания то, что **больные из группы высокого риска имели отличный от других групп спектр диагнозов, включающий заболевания печени**. Следовательно, раннее выявление и консультирование больных, злоупотребляющих алкоголем, могли предотвратить у них прогрессирование алкогольного повреждения печени и связанные с ним госпитализации.

Во всем мире растет распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди подростков. Выявление факторов, повышающих ее последующий риск, чрезвычайно важно для выбора политики здравоохранения. Связь питания в младенческом возрасте с последующим развитием НАЖБП изучена недостаточно. В данном номере журнала опубликовано исследование Ayonrinde et al., посвященное связи материнских факторов и питания в младенчестве с после-



Ayonrinde *et al*. 2017

Влияние вскармливания в младенчестве и ожирения у матери на риск НАЖБП в подростковом возрасте

дующим развитием НАЖБП у подростков в Австралии. **НАЖБП диагностирована у 15 % из 1170 обследованных подростков. Независимую от западного типа питания к 17 годам связь с риском НАЖБП показали продолжительность грудного вскармливания без докорма молочными смесями не менее 6 мес., ожирение у матери до беременности и ожирение в подростковом возрасте.** Введение докорма в возрасте до 6 мес. сопровождалось большим распространением и большей, по данным УЗИ, тяжестью НАЖБП. Исследование указывает на **значимость ожирения у матери и раннего введения докорма как факторов риска НАЖБП у подростков**.

Кроме эпидемиологических опубликовано исследование методов диагностики НАЖБП. Неинвазивные методы диагностики НАЖБП становятся все более распространенными в клинической практике. Один из таких методов — определение контролируемого параметра затухания (CAP) и показателя плотности печени путем ультразвуковой эластографии. Однако критерии диагностики стеатогепатоза этим методом четко не определены. Wong et al. в большом многоцентровом исследовании в Европе и Гонконге использовали CAP для выявления стеатогепатоза у больных, подвергавшихся биопсии печени. **Площадь под характеристической кривой для CAP при стеатогепатозе в разных исследованных группах превышала 0,80**. Точность CAP в выявлении стеатоза II–III степени снижалась при индексе массы тела 30 кг/м^2 и более и фиброзе печени степени F3–F4. Кроме того, **надежность CAP ниже при при межквартильном интервале показателя CAP ≥ 40 дБ/м**. Данное исследование полезно для установления параметров точной оценки стеатогепатоза методом CAP.

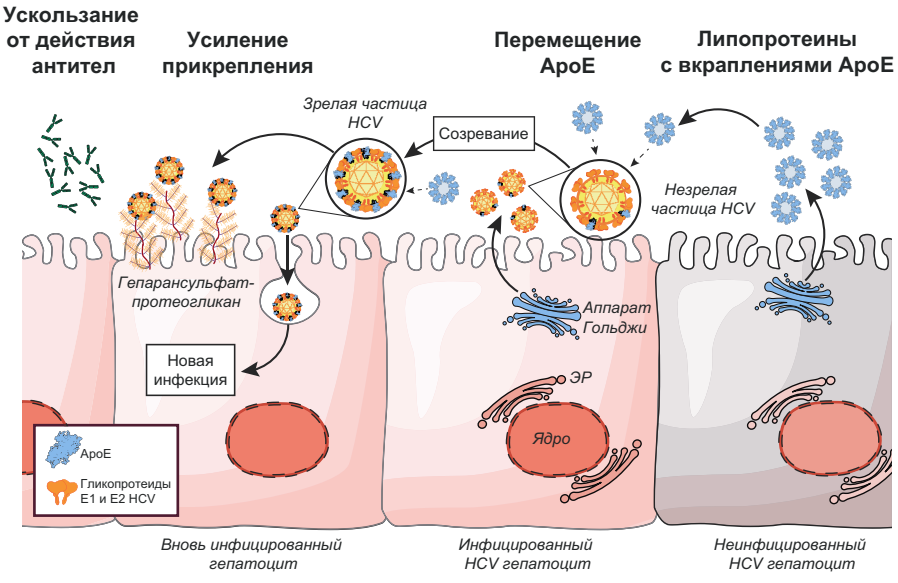
ГЕПАТИТ С

Оценка последствий употребления алкоголя при хроническом гепатите С, роль опосредованного аполипопротеином Е ускользания вируса от действия иммунных факторов и генетических особенностей KIR (рецепторов подавления цитотоксичности) и HLA в восприимчивости гепатоцитов к инфицированию HCV и поддержании воспаления печени за счет активации транслокацией продуктов кишечной бактериальной флоры

Индивидуальные различия склонности к прогрессированию болезни — хорошо известная, но мало изученная особенность хронического гепатита С. Расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем, часто сопутствующие гепатиту С, могут ускорить его прогрессирование, но насколько, пока не установлено. Schwarzinger et al. во французском общенациональном исследовании проследили частоту связанных с поражением печени осложнений и смертности за 5-летний период у 97 347 пациентов с хроническим гепатитом С молодого и среднего возраста в зависимости от наличия или отсутствия у них расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем. **Результаты этого интересного исследования поразительны: со злоупотреблением алкоголем связано $^2/_3$ всех трансплантаций печени и смертей у больных хроническим гепатитом С, тогда как успешная реабилитационная терапия алкоголизма и воздержание снижают риск связанных с поражением печени осложнений гепатита С на 50 %.** Это исследование указывает на важность поощрения программ реабилитации и воздержания для снижения частоты подобных осложнений.

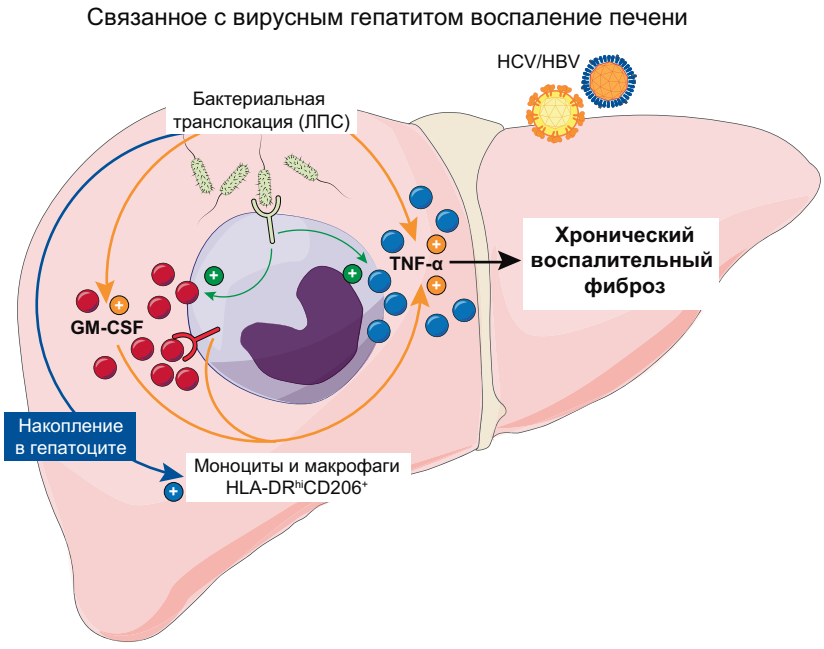
Репликация вируса гепатита С (HCV) связана с факторами организма-хозяина и клеточными путями метаболизма липидов, подобных аполипопротеинам (Apo)-E и C-I, облегчающими инфицирование за счет усиления прикрепления вируса к клетке и слияния с клеточной мембраной. Процессы созревания вирусных частиц вне клетки, где происходит их репликация, и их роль в проникновении вируса в клетку и его ускользании от иммунных механизмов изучены слабо. Bankwitz et al. сообщают о роли секреции Apo-E в распространении HCV, несмотря на присутствие нейтрализующих антител. По данным этих авторов, **взаимодействие с Apo-E играет решающую роль в защите HCV от нейтрализующих антител**. Это исследование расширяет наше понимание процесса ускользания вируса от иммунных механизмов и места взаимодействия HCV с Apo-E в нем и может помочь в разработке вакцинопрофилактики гепатита С.

Естественные киллеры (NK-лимфоциты) играют чрезвычайно важную роль в



Bankwitz *et al*. 2017

Защита зрелых вирусных частиц HCV от антител за счет инкорпорации аполипопротеина Е (ApoE)
ЭР — эндоплазматический ретикулум.



Tan-Garcia *et al*. 2017

Вклад внутрипеченочных макрофагов CD206+ в воспаление на поздних стадиях вирусного гепатита
TNF-α — фактор некроза опухолей α; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ЛПС — липополисахариды.

защите от инфекции до наступления сероконверсии и в выздоровлении от острого гепатита С. Активация или подавление функции NK-лимфоцитов зависит от взаимодействия их иммуноглобулиноподобных рецепторов с молекулами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I на поверхности инфицированных клеток. С целью дальнейшего выяснения возможных механизмов протективного иммунитета к HCV Thoens et al. изучили исходы HCV-инфекции у лиц в группах риска заражения ею, например потребителей инъекционных наркотиков, в зависимости от определенных генетических сочетаний KIR и их лигандов. **Спонтанная элиминация HCV-инфекции была связана с генотипом *KIR3DL1/HLA-Bw4-80T*. Следовательно, протективный иммунитет к первичной инфекции опосредован аллелями *HLA-Bw4***. Данные этого исследования указывают на преобладающее значение высокой функциональной активности NK-лимфоцитов, обеспечивающей механические преимущества благодаря большому числу копий HLA-Bw4 и генотипу KIR3DL1/HLA-Bw4-80T, для благоприятного исхода HCV-инфекции при ее естественном течении.

Моноциты и макрофаги образуют неоднородную популяцию миелоидных клеток, которые, как недавно установлено, играют важную роль в стимуляции ангиогенеза и фиброза печени и развития ГЦР. Tan-Garcia et al. установили, что внутрипеченочные миелоидные клетки $CD14^+$ вносят вклад в поддержание хронического воспаления при терминальной печеночной недостаточности у больных вирусными гепатитами. **Количество активированных миелоидных клеток, особенно $CD14^+HLA\text{-}DR^{hi}CD206^+$, спонтанно вырабатывающих провоспалительные медиаторы и демонстрирующих усиленную реакцию на стимуляцию бактериальными продуктами, на поздних стадиях хронического вирусного гепатита увеличивается**. Привлекающий интерес факт нормализации количества внутрипеченочных миелоидных клеток $CD14^+HLA\text{-}DR^{hi}CD206^+$ под влиянием пероральной антибактериальной терапии, очевидно, указывает на участие в поддержании воспаления патогенетической цепочки толстая кишка–печень и возможное благоприятное влияние на поздних стадиях хронического вирусного гепатита терапии путем модификации микробиома или истощения популяции внутрипеченочных миелоидных клеток.

ГЕПАТИТ Е

Визуализация вируса гепатита Е (HEV) в печени человека

HEV-вирусная инфекция привлекает к себе все больше внимания как наиболее распространенная в мире причина острого вирусного гепатита и многих внепеченочных поражений, а также хронического вирусного гепатита у больных с иммуносупрессией. Точная серологическая и гистологическая диагностика HEV пока представляет трудную задачу. Lenggenhager et al. выполнили систематическую оценку методов визуализации (иммунохимических и путем гибридизации *in situ*) белков и РНК HEV в культурах клеток и образцах ткани печени человека и подтвердили их диагностическую ценность. По их данным, надежным маркером **HEV в образцах тканей является белок ORF2. Авторы также описали тип его первичного внутриклеточного распределения,** в т. ч. локализацию в ядре, указывающий на перераспределение вируса в ходе инфекции. Точное знание временны́х и пространственных характеристик распределения вируса в печени в ходе инфекции облегчает не только гистологическую диагностику HEV-инфекции, но и понимание ее патогенеза.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

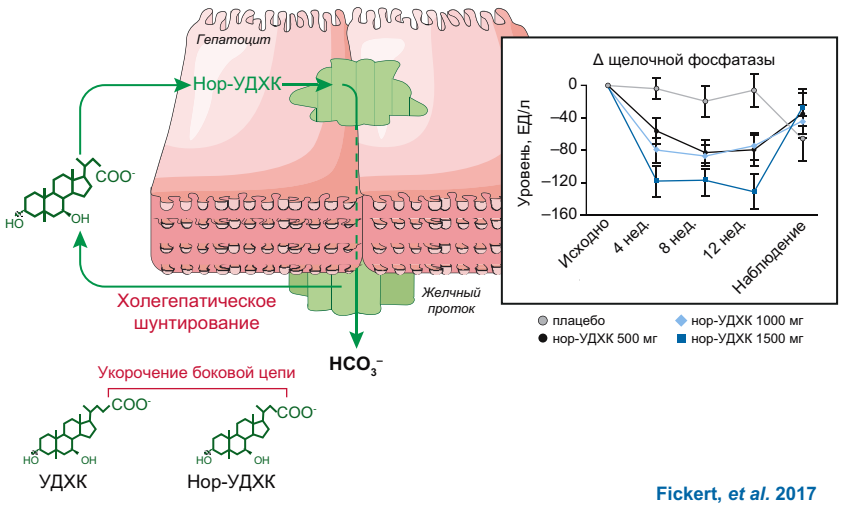
Нор-урсодезоксихолевая кислота: новая стратегия терапии ПСХ

Проблема медикаментозного лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) пока не решена. Аналог УДХК 24-нор-урсодезоксихолевая кислота показала антифибротическую и противовоспалительную активность в исследованиях на экспериментальных моделях у животных. Fickert et al. выполнили плацебо-контролируемое клиническое исследование нескольких доз нор-УДХК при ПСХ, **продемонстрировавшее хорошую переносимость препарата и значительное снижение уровня щелочной фосфатазы и других маркеров повреждения печени, что оправдывает проведение клинического испытания III фазы нор-УДХК у больных ПСХ.**

ТРОМБОЗ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕН

Прогнозирование наличия мутации гена кальретикулина (*CALR*)

Тромбоз висцеральных вен (ТВВ) в 80–90 % случаев связан с миелопролиферативными злокачественными новообразованиями и мутациями генов Янус-киназ (JAK). Мутации *CALR* обнаруживаются только в 2 % случаев. Пока неясно, в каких случаях показан поиск этой мутации. Poisson et al. **в большом проспективном исследовании показали, что наличие мутации *CALR* вероятно у больных ТВВ с отрицательным результатом тестирования на мутацию *JAK* при размере селезенки более 16 см**



Fickert, *et al.* 2017

Уменьшение холестаза под влиянием нор-урсодезоксихолевой кислоты (нор-УДХК) при первичном склерозирующем холангите

и числе тромбоцитов более 200 × 10^9/л. Авторы подтвердили надежность этих критериев в независимой группе и показали, что их применение устраняет необходимость тестирования на мутацию *CALR* в 96 % случаев.

ТРАНСЪЮГУЛЯРНОЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ (ВППШ) И ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Установка 8-мм стентов с покрытием снижает риск печеночной энцефалопатии (ПЭ)

Стратегий прогнозирования риска ПЭ, губительного осложнения ВППШ, пока не существует. Wang et al. выполнили большое рандомизированное сравнительное клиническое исследование применения стентов диаметром 8 и 10 мм для ВППШ. По их данным, **разницы в частоте несостоятельности шунта между группами не было, но риск ПЭ при использовании стента диаметром 8 мм значительно ниже, чем при использовании стента диаметром 10 мм.** Снижение риска ПЭ на 47 % является веским аргументом в пользу рутинного применения для ВППШ стентов диаметром 8 мм.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Прогнозирование микроваскулярной инвазии

Микроваскулярная инвазия (МВИ) гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) является главным фактором риска его раннего (в первые 2 года) рецидива после радикального вмешательства. МВИ нередко можно выявить до операции с помощью дополнительных визуализирующих исследований, в т. ч. КТ и МРТ, но все же диагноз МВИ гистологический, поэтому до операции ставится редко. Тем важнее идентифицировать предоперационные визуальные маркеры МВИ. Lee et al. опубликовали результаты исследования, целью которого была идентификация таких маркеров с помощью МРТ, оценка их диагностической значимости и возможной связи с ранним рецидивом после удаления единственного узла ГЦР. Они обнаружили, **что сочетание хотя бы двух из следующих признаков: перитуморальное усиление артерий, негладкость края опухоли и перитуморальная гипоинтенсивность в гепатобилиарной фазе до операции — со специфичностью более 90 % указывает на наличие МВИ.** Сочетание этих критериев сопровождается ранним послеоперационным рецидивом ГЦР.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Аргументы в пользу снятия верхнего предела оценки по шкале MELD

Использование шкалы MELD (модель терминальной стадии поражения печени) для определения срочности трансплантации печени делает распределение донорских органов более справедливым, но ограничение уровня 40 баллами по MELD означает, что оценка, превышающая 40 баллов, и, следовательно, наиболее высокий риск смерти в ближайшее время не дают приоритетного права на трансплантацию. Nadim et al., **используя базу данных UNOS (United Network for Organ Sharing), выполнили важное исследование, показавшее, что оценка по MELD > 40 баллов значительно повышает риск смерти в ближайшие 30 дней, но 1- и 3-летняя выживаемость больных после трансплантации при ней такая же.** Эти данные являются веским аргументом в пользу снятия ограничения верхнего предела оценки по MELD.

Richard Moreau* at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, Universite Paris Diderot, Paris, France; DHU UNITY, Service d'Hepatologie, Hopital Beaujon, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflamex, COMUE Sorbonne Paris Cite, 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; Universite Paris Descartes; Labex Immuno-oncology; Faculte de Medecine; Sorbonne Paris Cite; Paris, France.
Rajiv Jalan at Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Hospital, UK.