

SHIFF'S DISEASES OF THE LIVER TENTH EDITION

EUGENE R. SCHIFF, MD, FACP, FRCP, MACG

Professor
Department of Medicine
Chief, Division of Hepatology
Director, Center for Liver Diseases
University of Miami School of Medicine
Miami, Florida

MICHAEL F. SORRELL, MD, FACP

Robert L. Grissom Professor
Department of Medicine
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska

WILLIS C. MADDREY, MD, MACP, FRCP

Executive Vice President for Clinical Affairs
Adelyn and Edmund M. Hoffman Distinguished Chair in Medical Science
Professor
Department of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
Dallas, Texas



Lippincott Williams & Wilkins

a Wolters Kluwer business

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел,
Уиллис С. Мэддрей

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПО ШИФФУ

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ
И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ.
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
ПЕЧЕНИ**

Перевод с английского под редакцией
акад. РАМН В.Т. Ивашкина, чл.-корр. РАМН С.В. Готье,
проф. Я.Г. Мойсюка, проф. М.В. Маевской



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2012

УДК 616.36-004-089.819.843

ББК 54.13

Ш65

Научное редактирование перевода

Ивашкин Владимир Трофимович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Готье Сергей Владимирович — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директор ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова

Мойсюк Ян Геннадьевич — д-р мед. наук, проф., зав. отделом клинической трансплантологии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова

Маевская Марина Викторовна — д-р мед. наук, проф., зав. отделением гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Ш65 **Шифф, Юджин Р.**

Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей ; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка, М.В. Маевской. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 592 с. — (Серия «Болезни печени по Шиффу»).

ISBN 978-5-9704-2111-6

В книге представлены главы из фундаментального руководства «Болезни печени по Шиффу», посвященные различным нарушениям, возникающим после перенесенных тяжелых заболеваний печени, например гепатитов всех форм. К ним относятся фиброз печени, портальная гипертензия, почечные осложнения и гепаторенальный синдром, легочные проявления заболеваний печени, асцит и первичный бактериальный перитонит, гепатоэнцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность. Также в книге с современных позиций рассматривается проблема трансплантации печени при различных заболеваниях. В связи с ожиданиями практически нормальной продолжительности жизни в послеоперационном периоде особое внимание уделено долгосрочным результатам трансплантации печени. Затронуты вопросы выбора пациентов, времени для трансплантации печени и вариантов операций, значения иммуносупрессии, первичного врачебного ухода в послеоперационном периоде.

Издание предназначено для специалистов-гепатологов, трансплантологов, терапевтов общего профиля. Оно будет интересно и врачам других специальностей, в том числе хирургам, а также интернам и студентам.

УДК 616.36-004-089.819.843

ББК 54.13

This edition of Schiff's Diseases of Liver published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

Данное издание «Болезни печени по Шиффу» является переводом и опубликовано с согласия «Lippincott Williams & Wilkins», США.

Издательство «Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health» не несет ответственности за качество перевода.

Точные указания, побочные реакции и дозировки лекарственных препаратов, указанные в книге, могут изменяться. Читатель может получить подробную информацию из аннотаций, прилагаемых производителем к данным препаратам. Авторы, редакторы, издатели или распространители не несут ответственности за ошибки, упущения или последствия применения данной информации, а также за ущерб, нанесенный человеку или собственности вследствие данной публикации.

© Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer business, 2007

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2012

ISBN 978-5-9704-2111-6

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Фиброз печени — обратимый процесс восстановления ткани, возникающий в ответ на хроническое, не самоограничивающееся заболевание печени. Процесс характеризуется накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) или формированием рубцовой ткани. Молекулярный состав ЭЦМ при фиброзе печени не зависит от причин его развития.
- Ключевым моментом в развитии фиброза печени служит активация звездчатых клеток. Эти перисинусоидальные клетки и связанные с ними миофибробласты внутри- и внеклеточного происхождения определяют развитие изменений, включая разрушение нормального ЭЦМ в печени, накопление молекул фиброзной ткани, уменьшение количества сосудов и размеров органа, а также высвобождение цитокинов.
- Все более очевидным становится тот факт, что не только фиброз, но и цирроз печени может иметь обратное развитие. В настоящее время неизвестна стадия заболевания, на которой фиброз/цирроз печени становится необратимым, также неясны факторы, определяющие этот процесс.
- Уже начаты клинические испытания противofiброзных препаратов. Разработанные методы лечения будут использовать у пациентов на обратимой стадии заболевания. Механизмы активации звездчатых клеток обрисовывают рамки для поиска мишени терапевтического воздействия. В настоящее время главное препятствие для развития медикаментозных методов лечения — отсутствие специфических неинвазивных маркеров фиброза для точной оценки ответа на терапию.

Фиброз — обратимый процесс рубцевания ткани, который развивается практически у всех пациентов с хроническим поражением печени. В конечном итоге фиброз печени ведет к циррозу, характеризующемуся образованием узлов и сморщиванием органа. Причины фиброза многообразны. Среди них выделяют наследственное, метаболическое, воспалительное и токсическое поражения печени (табл. 1.1).

Важно понимать молекулярную основу развития фиброза, поскольку фибротический ответ лежит в основе всех осложнений на поздних стадиях заболеваний печени, включая портальную гипертензию, асцит, энцефалопатию, снижение синтетической и метаболической функций печени. Таким образом, фиброз представляет опасность как по причине прямого воздействия на клеточную функцию, так и в результате механического вклада в развитие портальной гипертензии.

В данной главе отражены важные шаги на пути выявления клеточной основы фиброза печени и возможные пути улучшения диагностики и лечения хронического заболевания печени.

Таблица 1.1. Причины развития фиброзов и циррозов печени

<p>1. Пресинусоидальный фиброз</p> <ul style="list-style-type: none">• Шистосомоз• Идиопатический портальный фиброз
<p>2. Паренхиматозный фиброз</p> <p>А. Лекарственные препараты и токсины</p> <ul style="list-style-type: none">• Алкоголь• Метотрексат• Изониазид• Витамин А• Амiodарон• Пергексалин• α-Метилдопа• Оксифенисатин <p>Б. Инфекционные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none">• Хронический гепатит В, С• Бруцеллез• Эхинококкоз• Врожденный или третичный сифилис <p>В. Аутоиммунные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none">• Аутоиммунный гепатит <p>Г. Сосудистые заболевания</p> <ul style="list-style-type: none">• Хронический венозный застой• Наследственная геморрагическая телеангиэктазия <p>Д. Метаболические/генетические нарушения</p> <ul style="list-style-type: none">• Болезнь Вильсона (Wilson)• Наследственный гемохроматоз• Недостаточность α_1-антитрипсина• Нарушение углеводного обмена• Нарушение липидного обмена• Нарушение обмена мочевины• Порфирия• Нарушение аминокислотного обмена• Нарушение метаболизма желчных кислот <p>Е. Билиарная обструкция</p> <ul style="list-style-type: none">• Первичный билиарный цирроз• Вторичный билиарный цирроз• Муковисцидоз• Билиарная атрезия/неонатальный гепатит• Врожденные билиарные кисты <p>Ж. Идиопатические/смешанные</p> <ul style="list-style-type: none">• Неалкогольный стеатогепатит• Индийский детский цирроз• Гранулематозное поражение печени• Поликистоз печени
<p>3. Постсинусоидальный фиброз</p> <ul style="list-style-type: none">• Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзивные заболевания)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Основные принципы

1. Фиброз печени — это процесс восстановления ткани, при котором пораженные участки окружаются ЭЦМ или рубцовой тканью. Рубцовая ткань в печени всегда имеет одинаковое клеточное строение. Клетки и растворимые факторы, принимающие участие в процессе восстановления ткани в печени, сходны с таковыми в

почках, легких или коже. Этот факт помог выявить основополагающие механизмы патогенеза и, возможно, приведет к разработке новых подходов к лечению фиброзной болезни многих органов, в том числе печени.

2. Миофибробластоподобные клетки продуцируют фиброзную ткань в печени независимо от этиологического фактора. Как показано ниже, активированные звездчатые клетки являются основным источником образования миофибробластов, однако дополнительными источниками фиброгенных клеток могут быть пребилярные фибробласты, костный мозг и даже клетки, образовавшиеся в результате дифференцировки эпителиальных клеток. В настоящее время широко изучают процесс активации звездчатых и родственных им клеток в ответ на действие различных гепатотропных факторов, начиная с врожденных дефектов метаболизма и заканчивая хроническими вирусными инфекциями.
3. Фиброз печени развивается в результате хронического, не самоограничивающегося поражения печени. К примеру, у пациента после перенесенного фульминантного гепатита фиброз не развивается, несмотря на избыток фиброгенных факторов, за исключением случаев хронизации процесса. Более того, даже фиброз, развивающийся в результате длительного воздействия поражающего фактора, часто обратим. Причина обратимости фиброза даже при хронических заболеваниях печени не вполне ясна, но может быть связана как с относительной активностью матриксразрушающих ферментов и их ингибиторов, так и с относительным количеством перекрестных связей в коллагеновых волокнах.
4. Вначале фиброз развивается в зонах, наиболее подверженных воздействию поражающего фактора. Это особенно характерно для хронического воспалительного поражения печени на фоне алкоголя или вирусной инфекции. К примеру, периферическое поражение является отличительным признаком алкогольного гепатита, а развитие периферического фиброза (также известного как склерозирующий гиалиновый некроз или перивенулярный фиброз) свидетельствует о возможном прогрессировании заболевания в панлобулярный цирроз.

Состав экстрацеллюлярного матрикса в печени в норме и при фиброзе

Экстрацеллюлярный матрикс состоит из ряда макромолекул, выполняющих каркасную функцию в нормальной и фиброзированной печени. Компоненты экстрацеллюлярного матрикса печени состоят из нескольких семейств структурных и поддерживающих молекул, а именно: коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, матрикссвязывающих факторов роста, гликозамингликанов, протеогликанов и матрицеллюлярных белков. Из 20 видов коллагена, описанных к настоящему времени, 10 были обнаружены в печени. Значительный прогресс был достигнут в выявлении новых компонентов этого семейства белков и в понимании того, каким образом эти молекулы могут взаимодействовать стехиометрически, оказывая влияние на жизнедеятельность клеток [1]. Также было выявлено, что молекулы матрикса принимают участие в различных процессах, в том числе выполняют роль трансмембранных переносчиков внеклеточных сигналов.

В нормальной печени так называемый фибриллформирующий коллаген (тип I, III, V и XI) преимущественно локализуется рядом с капсулой вокруг крупных сосудов и портальной триады, а в субэндотелиальном пространстве расположены отдельные фибриллы, содержащие коллаген I и III типа. Кроме того, может присутствовать небольшое количество коллагена VI, XIV и XVIII типа. Помимо этого существуют гликопротеины и матрицеллюлярные белки, среди них субэндотелиальные отложения фибронектина, ламинина, тенасцина, кислый и богатый цистеином секретируемый

белок (SPARC — *Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*) и фактор фон Виллебранда. Протеогликаны в основном состоят из гепарансульфатпротеогликана, включая перлекан, небольшое количество декорина, бигликана, фибромодулина, агрекана, глипикана, синдекана и люмикана [1].

От нормальной печени фиброзированная отличается как по количественному, так и по качественному составу матрикса, и, как уже было сказано, эти изменения одинаковы вне зависимости от характера патогенного воздействия. Общее содержание коллагена увеличивается в 3–10 раз, причем коллаген не имеет изменений в составе или структуре. В целом наблюдается типичное для процесса восстановления ткани накопление интерстициального матрикса, имеющего в своем составе фибриллформирующий коллаген (тип I, III и V), фибрилнеформирующий коллаген (тип IV и VI), некоторые гликопротеины (например, клеточный фибронектин, ламинин, кислый и SPARC, остеонектин, тенаascin и фактор фон Виллебранда), большое количество протеогликанов и гликозамингликанов (в том числе перлекан, декорин, агрекан, люмикан, фибромодулин) и соответствующие рецепторы, включая дистрогликан [2].

Биологическая роль экстрацеллюлярного матрикса в печени

Экстрацеллюлярный матрикс — это не инертный компонент, а динамический регулятор функционирования клеток. Раннее накопление субэндотелиального матрикса приводит к васкуляризации субэндотелиального пространства Диссе, что является ключевым моментом и, возможно, даже более важным, чем увеличение содержания матрикса во всех остальных участках (рис. 1.1). Состав базальной мембраны в пределах субэндотелиального пространства может быть необходимым для поддержания различных функций гепатоцитов, звездчатых и эндотелиальных клеток. Замещение нормального матрикса низкой плотности интерстициальным напрямую нарушает функцию гепатоцита, что объясняет нарушения синтеза и метаболизма, характерные для далеко зашедших случаев фиброза и цирроза. Этот матрикс с высокой плотностью также активирует звездчатые клетки [3] и ведет к уменьшению фенестрированности синусоидального эндотелия, что может препятствовать транспорту растворенных веществ из синусоида к гепатоциту.

При поражении печени повышение уровня клеточного фибронектина является одним из первых изменений матрикса в данной области. В результате этих изменений происходят активация звездчатых клеток и прогрессирование фиброза (см. «Клеточные источники межклеточного матрикса в печени в норме и при фиброзе»).

Изменения в составе матрикса приводят к перестройке клеточных реакций за счет воздействия на рецепторы клеточных мембран. Интегрины — большое семейство гомологичных линкерных мембранных белков — наиболее изученный тип рецепторов ЭЦМ. Интегрины представляют собой нековалентные α - и β -гетеродимеры, состоящие из большого внеклеточного домена, внутримембранной части и цитоплазматического концевой фрагмента [4–6].

Интегрины контролируют многие клеточные функции, включая экспрессию генов, рост и дифференцировку клеток. Было изучено большое количество α - и β -субъединиц, каждая комбинация имеет строгую клеточную и лигандную специфичность. В составе лигандов интегрин «узнают» последовательность «Arg-Gly-Asp» (RGD); это свойство лежит в основе экспериментального использования конкурентных антагонистов RGD в качестве блокатора функции интегринов при различных заболеваниях, включая поражение и фиброз печени (см. «Лечение фиброза печени»).

Некоторые интегриновые и неинтегриновые рецепторы были изучены *in situ* на гепатоцитах и непаренхиматозных клетках [7–12]. В экспериментальной модели фиброза была воспроизведена активация рецепторов $\alpha_6\beta_1$ и $\alpha_2\beta_1$, связывающих ламинин. В исследованиях были также выявлены фенотипы интегринов различных

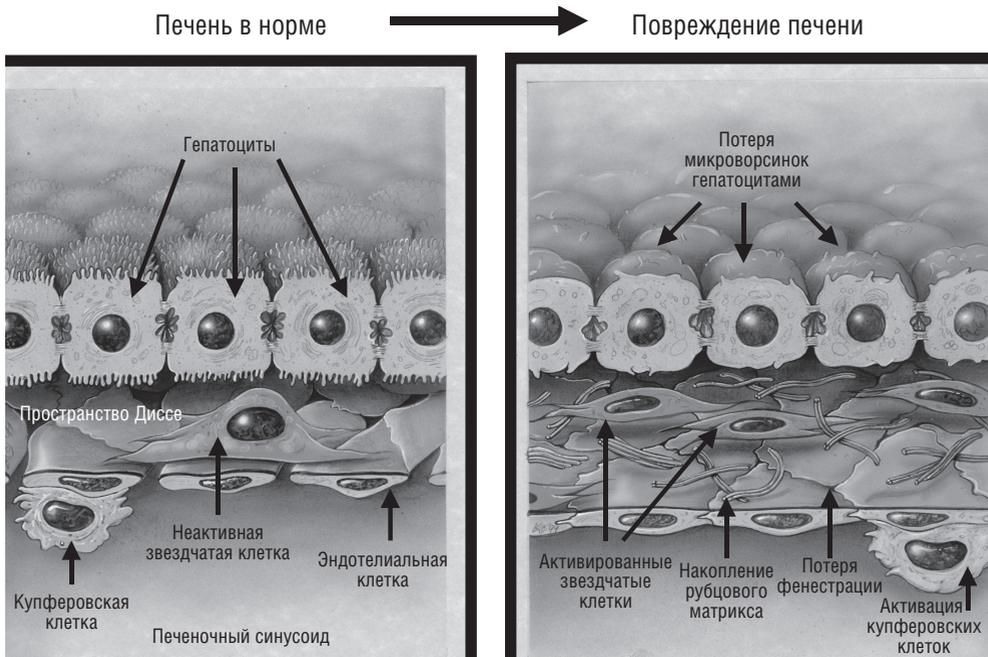


Рис. 1.1. Изменения матрикса и клеток при фиброзе печени. Изменение субэндотелиального пространства Диссе при развитии фиброза в ответ на действие гепатотропного фактора включает как изменение клеточного, так и состава ЭЦМ. Активация звездчатых клеток приводит к накоплению рубцового (фибриллярного) матрикса. В свою очередь, это приводит к уменьшению количества микроворсинок гепатоцита и фенестрации эндотелия синуса, в результате ухудшается функция печени. Поражение печени сопровождается активацией купферовых клеток (печеночных макрофагов), что способствует паракринной активации звездчатых клеток. (Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 2247–2250.)

клеток, расположенных вне печени. В частности, звездчатые клетки экспрессируют на своей поверхности интегриновые рецепторы к коллагену и ламинину [7–9, 12], что может играть роль в их активации и пролиферации при накоплении этих компонентов в матриксе в ответ на поражение.

Помимо интегринов, было описано большое количество других адгезивных белков и рецепторов клеточного матрикса, включая кадгерины и селектины, которые опосредуют взаимодействие воспалительных клеток и эндотелиальной стенки [13]. Например, активация тирозинкиназного рецептора, домена рецептора дискоидина 2 (DDR-2), была выявлена при активации звездчатых клеток в ответ на фибриллярный коллаген, что привело к повышенной экспрессии металлопротеиназ матрикса и росту клеток [14]. Рецепторы дискоидина (DDR) являются единственным семейством тирозинкиназных рецепторов, чьи лиганды представлены молекулами межклеточного матрикса, а не белковыми лигандами, и их активация может быть решающим условием неопратимости фиброза.

Также межклеточный матрикс может косвенно воздействовать на функцию клетки путем высвобождения растворимых факторов роста (цитокинов), действие которых в свою очередь контролируется местными металлопротеиназами. Они включают в себя тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), связующий тканевый фактор роста (CTGF), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), основной фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [1]. Ключевым механизмом регуляции активности цитокинов является контролируемое