

# Основные патогенетические механизмы фиброза печени и их особенности при вирусном гепатите В

Д.Е.Блинов<sup>1✉</sup>, Е.И.Кухарева<sup>1</sup>, Р.Р.Политидис<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РУДН, Москва, Российская Федерация

✉ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. 9852410541@mail.ru

## Резюме

Фиброз печени (ФП) является одной из глобальных проблем медицины. Он ухудшает качество жизни пациентов, приводит к развитию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на значительное количество исследований, раскрывших патогенетические аспекты фиброгенеза, на сегодняшний день нет патогенетического лечения, которое бы приводило к регрессу фиброза печени. Этиотропную терапию хронических, особенно вирусных, поражений печени считают основной в достижении регресса ФП. В настоящее время одним из лидеров в развитии и прогрессировании ФП считается хронический гепатит В (ХГВ), а отсутствие противовирусной терапии (ПВТ), приводящей к элиминации вируса, укрепляет его позиции. Согласно данным ВОЗ, количество заболеваний ХГВ, несмотря на существующую вакцину, неуклонно растет, что сохраняет научный интерес к данной проблеме. Таким образом, отсутствие патогенетической терапии ФП при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП), включая ХГВ, делает проблему ФП актуальной, а понимание патогенетических механизмов его формирования поможет нам в поиске возможных факторов, которые будут прогнозировать течение заболевания и обоснуют персонализированный подход к лечению.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В; гепатоцеллюлярная карцинома; фиброз печени; оксидативный стресс; интерлейкины.

**Для цитирования:** Блинов Д.Е., Кухарева Е.И., Политидис Р.Р. Основные патогенетические механизмы фиброза печени и их особенности при вирусном гепатите В. Трудный пациент. 2021; 19 (6): 50–53. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-50-53

## The Main Pathogenetic Mechanisms of Liver Fibrosis and Their Features in Viral Hepatitis B

Dmitry E. Blinov<sup>1✉</sup>, Elena I. Kukhareva<sup>1</sup>, Rita R. Politidis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russian Federation

✉10/3 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, 117198 Russian Federation. 9852410541@mail.ru

## Abstract

Liver fibrosis (LF) is one of the global medical problems. It worsens patients' quality of life, leads to the development of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC). Despite a significant number of studies that have revealed the pathogenetic aspects of fibrogenesis, there is no pathogenetic treatment leading to a regression of liver fibrosis to date. Etiotropic therapy of chronic, especially viral, liver lesions is considered the primary treatment to achieve the regression of LF. Currently, chronic hepatitis B (CHB) is considered one of the leading causes of the development and progression of LF, and the absence of antiviral therapy (AVT) that could eliminate the virus strengthens its position. According to the WHO, the number of CHB cases is steadily increasing despite the existing vaccine, which is why the scientific relevance of this problem is maintained. Thus, the absence of pathogenetic therapy of LF in chronic diffuse liver diseases (CDLD), including CHB, makes the problem of LF relevant, and understanding the pathogenetic mechanisms of its formation will help us find possible factors predicting the course of the disease and justifying a personalized approach to treatment.

**Keyword:** chronic hepatitis B; hepatocellular carcinoma; liver fibrosis; oxidative stress; interleukins.

**For citation:** Blinov D.E., Kukhareva E.I., Politidis R.R. The main pathogenetic mechanisms of liver fibrosis and their features in viral hepatitis B. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (6): 50–53. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-50-53

## Основные патогенетические аспекты формирования фиброза печени

Фиброз – патологический процесс в печени, в результате которого гепатоциты утрачивают свою функцию и замещаются соединительной тканью, в ответ на воздействие этиологических факторов.

Пусковым механизмом развития ФП могут быть различные этиологические факторы: вирусные гепатиты, аутоиммунные процессы (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), нарушение метаболизма (неалкогольная жировая болезнь печени), болезни накопления (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз), генетические заболевания (дефицит альфа-1-антитрипсина), употребление алкоголя, гепатотоксичных ядов и лекарственных средств [1].

Процесс фиброобразования начинается с избыточного накопления внеклеточного матрикса (ВКМ),

основная составляющая которого – коллагены (в большей степени коллагены I и III типов, а также коллаген базальной мембраны IV). Многократное увеличение их концентрации при ФП ведет к склерозу синусоидов и формированию порто-венозных шунтов, из-за чего нарушается процесс обмена между гепатоцитами и синусоидами. Основное место в продукции ВКМ занимают клетки Ито (звездчатые клетки) [1].

Клетки Ито (КИ) – перициты, которые располагаются в перисинусоидальном пространстве печеночной дольки, которые вырабатывают пре- и противифибротические факторы, находящиеся в равновесии при отсутствии повреждения органа. Звездчатые клетки расположены по ходу синусоидов и имеют тесную связь с клетками Купфера (КК) и макрофагами. КИ имеют два состояния: спокойное и активированное. В норме клетка нахо-

дится в спокойном состоянии и является депо ретиноидов, а также вырабатывает противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (ИЛ-10), который снижает активность КК, тем самым оказывает антифибротический эффект. В активированном состоянии КИ начинают вырабатывать рецепторы к различным цитокинам и белкам, которые образуются вследствие повреждения гепатоцитов, а также активации макрофагов печени и эндотелия синусоидов [1, 2]. КК – специфические для печени резидентные макрофаги, не только играют центральную роль в ответе на повреждение, но также действуют как генератор активных форм кислорода (АФК), главным образом, благодаря активности фагоцитарной НАДФ-оксидазы2 (NOX) в связи с передачей сигналов Toll-подобного рецептора (TLR) [3]. После активации профиброгенными факторами, они высвобождают, экспрессируют биологически активные медиаторы (хемокины, цитокины, молекулы адгезии и АФК) в соседних гепатоцитах и клетках Ито, чтобы опосредовать повреждение и фиброгенез [4].

### **Цитокины, факторы защиты и агрессии фиброзирования печени**

Вследствие повреждения гепатоцитов, а также активации макрофагов и эндотелия синусоидов, образуются провоспалительные цитокины, к которым КИ в активированном состоянии вырабатывают рецепторы.

Цитокины – это низкомолекулярные белки, участвующие в иммунных реакциях и секретируемые активированными клетками иммунной системы, связываясь с рецепторами клеток-мишеней. Они являются медиаторами межклеточных связей, а также регулируют силу и протяженность иммунного ответа [5].

При повреждении печени выделяются провоспалительные цитокины, а также биологически активные вещества: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, эндотелин, SMAD3-белок. Эти вещества приводят к активации КИ, которые в свою очередь вырабатывают два вида БАВ, которые участвуют в процессе фиброгенеза, это трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta_1$ ) и тромбоактивирующий фактор роста (PDGF). Главной целью активированного ФНО- $\alpha$  в процессе фиброгенеза, являются митохондрии, которые погибают при воздействии данного фактора, что сопровождается выходом из них активных форм кислорода и других факторов, приводящие к гибели клетки. Также ФНО- $\alpha$  увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, тем самым усиливают некроз гепатоцитов. ИЛ-1, -6, -8 образуются в активированных клетках Купфера и оказывают дополнительное влияние на трансформацию КИ в фибробласты и миофибробласты. Эндотелин – вазоконстриктор, один из мощнейших сосудосуживающих агентов, что приводит к гипоксии клетки и последующей ее гибели. TGF- $\beta_1$  стимулирует выработку белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) за счет активации КИ, а также его считают главным профиброгенным цитокином, который повышает продукцию коллагена фибробластами и гепатоцитами. PDGF ответственен за разрастание соединительной ткани, в том числе фибробластов и миофибробластов. Регулируется данный процесс ауто- и паракринными механизмами. Отдельно стоит отметить роль такого генетического фактора, как группа крови. В ряде исследований отмечалось, что у лиц с IV группой крови отмечалось более тяжелое

течение заболевания вирусным гепатитом В с сопутствующими осложнениями со стороны паренхимы печени [5–7].

Однако в организме существуют и защитные факторы, которые при нормальном состоянии печени находится в равновесии с агрессивными, и не дают активироваться процессу фиброгенеза. К противовоспалительным и противофибротическим веществам относятся ИЛ-4 и ИЛ-10, которые в норме подавляют провоспалительную активность макрофагов. Фактор роста гепатоцитов (ФРГ) предупреждает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) – еще одного повреждающего гепатоциты фактора [8]. SMAD7 – один из структурно подобных белков, который тормозит передачу сигнала от рецептора TGF- $\beta_1$  к составляющему ядра клеток Ито. SMAD7 блокирует чрезмерную активность TGF- $\beta$  через ингибирование SMAD3, который ответствен за увеличение выработки коллагена I типа [9, 10]. К генетическим протективным факторам относятся III группа крови, при которой течение вирусного гепатита В протекает в легкой форме, с минимальными повреждениями печени, а также наличие синдрома Жильбера в гомо- или гетерозиготной форме. Синдром Жильбера обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая активацию тромбоцитов путем поглощения перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [11].

### **Повреждение гепатоцитов активными формами кислорода**

Особое значение в патологическом процессе отводится роли окислительного стресса. Митохондрии, в частности, комплексы I, II и III дыхательной цепи транспорта электронов, являются важным внутриклеточным источником O<sub>2</sub>, который в последствии превращается в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> марганец супероксиддисмутазу в митохондриальном матриксе. O<sub>2</sub>, генерируемый митохондриями, опосредует высвобождение цитохрома C и проапоптотических белков, чтобы инициировать клеточное воспаление и апоптоз. Кроме того, митохондриальное  $\beta$ -окисление длинноцепочечных жирных кислот требует окислительных ферментов, таких как ацил-КоА-оксидаза, которые могут генерировать O<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и, следовательно, играют определенную роль в клеточном повреждении при определенных условиях. Пероксисомы, которые играют главную роль в метаболизме жирных кислот, содержат такие же прооксидантные ферменты, что и митохондрии; однако вклад H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, происходящего от пероксисом, в повреждение печени остается неясным [12–16].

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) содержит два ключевых фермента, ответственных за созревание окислительного белка: эндоплазматический ретикулум оксидоредуктин 1 альфа (Ero1 $\alpha$ ) и дисульфидизомеразу белка (PDI). Разрушение этих ферментов приводит к неправильному сворачиванию белка, что способствует окислительному стрессу, связанному со стрессом ЭР. Повышение АФК, главным образом H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, в ЭР является следствием чрезмерного использования восстановленного глутатиона, наиболее распространенной антиоксидантной молекулы в просвете ЭР, для уменьшения окисленных неправильно свернутых белков. Кроме того, неправильно сконфигурированные белки также запускают высвобождение кальция (Ca<sup>2+</sup>) из саркоплазматического ретикула ЭР, вызывая окислительный стресс в митохондриях, апоптоз и повреждение клеток [12, 17, 18].

## Гепатит В и фиброз печени

Одной из самых частых причин формирования фиброза печени является хронический гепатит В. Ввиду отсутствия возможностей полной элиминации вируса в организме пациента, риска микст-инфекции с гепатитом D, а также фиксируемого роста заболеваемости среди населения, вирус гепатита В является одним из самых агрессивных хронических заболеваний печени, вызывающий серьезные повреждения.

### Механизм повреждения гепатоцитов вирусом гепатита В и особенности фиброобразования

Вирус гепатита В – это ДНК-вирус из семейства *Hepadnaviridae*. Имеются два пути заражения гепатоцита вирусом: репликативный – тогда развивается картина острого или хронического гепатита, и интегративный – в этом случае процесс переходит в вирусоносительство. При проникновении вируса внутрь печеночной клетки высвобождается ДНК вируса, затем она попадает в ядро гепатоцита и берет на себя роль матрикса для синтеза нуклеиновых кислот. В результате запуска каскада реакций, происходит сборка нуклеокапсида вируса, который мигрирует в цитоплазму, где происходит окончательная сборка и вирус становится полным [19, 20].

Поражение гепатоцитов связано с иммунным ответом организма при вирусных инфекциях, которое происходит из-за экспрессии вирусных антигенов на мембране гепатоцитов и выхода вирусных антигенов. Клеточные цитотоксические реакции используются для устранения вируса, в результате чего данный процесс приводит к разрушению инфицированных гепатоцитов и высвобождению вирусных антигенов (HBsAg, HBeAg, HBcAg) [20].

В механизме повреждения гепатоцитов ведущую роль отдают перекисному окислению липидов и лизосомальной гидролазы. Триггером могут быть лимфотоксины, высвобождающиеся из эффекторных клеток при их контакте с гепатоцитами, а также сам вирус. Далее происходит ряд процессов: взаимодействие фактора агрессии (лимфотоксины или вирус) с биологическими макромолекулами, что ведет к повышенной проницаемости гепатоцеллюлярных мембран за счет образования свободных радикалов, активация процессов перекисного окисления липидов. Затем происходит активация и выход лизосомальных гидролаз (РНК-аза, ДНК-аза, катепсины и др.) с распадом печеночной клетки и высвобождением аутоантигенов [20]. Вся цепь последовательных событий воспаления в итоге завершается развитием фиброза печени. Важной особенностью при ХГВ процесс образования ФП с последующей трансформацией в ГЦК связан с воздействием самого вируса. Интеграция генома вируса в геном человека является одним из основных механизмов образования ГЦК. Происходит это за счет белков HBx. Данные белки регулируют активацию выработки фермента теломеразы, которая участвует в образовании раковых клеток, позволяя делиться им бесчисленное количество раз, не достигая апоптоза [21, 22].

### Заключение

Фиброз печени на сегодняшний день остается серьезной проблемой в современной медицине. Большая роль в патогенетическом механизме его формирования отводится окислительному стрессу, который особенно активно реализуется при ХГВ. Основной терапией против прогрессирования ФП

остается этиотропное лечение, но что касается ХГВ, проводимая в настоящее время ПБТ в большинстве случаев не позволяет элиминировать вирус. Вопрос патогенетической терапии ФП до настоящего времени остается открытым. В связи с этим, очень важным аспектом становится прогнозирование динамики фиброза при ХДЗП, включая ХГВ, что позволит реализовать индивидуальный подход к ведению пациента. Одним из перспективных аспектов в прогнозировании считаются генетические факторы. Поиску таких факторов, планируется посвятить наши дальнейшие исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Калиаскарова К.С., Баймагамбетова Ж.Б., Умурзакова Р.С., Сейдгапарова М.У., Жусупбек С.Ж., Шевченко С.А., Васильева В.В., Вишневская В.Н. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени. Клиническая медицина Казахстана. 2012; 2: 89–92. [Kaliaskarova K.S. Sovremennyye aspekty patogeneza virusnogo fibroza pecheni/ Kaliaskarova K.S., Bajmagambetova Zh.B., Umurzakova R.S., Sejdgaparova M.U., Zhusupbek S.Z.H., Shevchenko S.A., Vasil'eva V.V., Vishnevskaya V.N. Klinicheskaya Medicina Kazahstana. 2012; 2: 89–92. (in Russian)]
2. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. Seminars in Liver Disease. 2001; 21 (03): 311–336. doi:10.1055/s-2001-17550.
3. Liang, S. Kisseleva, T.; Brenner, D.A. The role of NADPH oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts. Front. Physiol. 2016; 7: 17. doi:10.3389/fphys.2016.00017.
4. Dixon L.J., Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. Compr Physiol. 2013; 3 (2): 785–797. doi:10.1002/cphy.c120026.
5. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С. Крымский терапевтический журнал. 2010; 1: 41–45. Klyaritskaya I.L., Stilidi E.I. Rol' razlichnykh citokinov v fibrogeneze pecheni pri hronicheskikh virusnykh gepatitah V i S. Krymskiy terapevticheskij zhurnal. 2010; 1: 41–45 (in Russian)]
6. Ying H.-Z., Chen Q., Zhang W.-Y., Zhang H.-H., Ma Y., Zhang S.-Z., Yu C.-H. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics. Molecular Medicine Reports. 2017; 16 (6): 7879–7889. doi:10.3892/mmr.2017.7641.
7. Турсунов А.Х. Группы крови и их значение при заболевании вирусным гепатитом. Медицинский журнал Узбекистана. 1977; 1: 41–43. [Tursunov A. H. Gruppy krovi i ih zhanenie pri zabolovanii virusnym gepatitom. Medicinskiy zhurnal Uzbekistana. 1977; 1: 41–43 (in Russian)]
8. Солин А.В., Корозин В.И., Ляшев Ю.Д. Гепатопротективное действие регуляторных пептидов при иммобилизационном стрессе. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. 2012; 22 (14): 123–126. [Solin A.V., Korozin V.I., Lyashev Y.D. Gepatoprotektivnoe dejstvie reguljatornykh peptidov pri immobilizacionnom stresse. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. 2012; 22 (14): 123–126. (in Russian)]
9. Xu F., Liu C., Zhou D., Zhang L. TGF- $\beta$ /SMAD Pathway and Its regulation in hepatic fibrosis. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2016; 64 (3): 157–167. doi:10.1369/0022155415627681.
10. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клиническая фармакология. 2017; 26 (1): 54–58. [Cimmerman Ya.S. Fibroz pecheni: patogenez, metody diagnostiki, perspektivy lecheniya. Klin. farmakol. ter. 2017; 26 (1): 54–58 (in Russian)]
11. Блинов Д.Е., Огурцов П.П., Кухарева Е.И. Новый взгляд на синдром Жильбера. Вестник последипломного медицинского образования. 2020; 1: 44–47. [Blinov D.E., Ogurcov P.P., Kuhareva E.I. Novyj vzglyad na sindrom Zhil'bera. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya. 2020; 1: 44–47. (in Russian)]
12. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. Mol Cell. 2012; 48 (2): 158–167. doi:10.1016/j.molcel.2012.09.025.
13. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J. 2009; 417 (1): 1–13. doi:10.1042/BJ20081386.
14. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H. A. M., Groothuis G. M. M., Olinga P., Boersema M. Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology. 2018; 71–102. doi:10.1007/112\_2018\_10.

15. Rosca M.G., Vazquez E.J., Chen Q., Kerner J., Kern T.S., Hoppel C.L. Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes. *Diabetes*. 2012; 61 (8): 2074–2083. doi: 10.2337/db11-1437.
16. Sandalio LM, Rodriguez-Serrano M, Romero-Puertas MC, del Rio LA. Role of peroxisomes as a source of ROS signaling molecules. *Sub-cellular*. 2013; 69: 231–255. doi: 10.1007/978-94-007-6889-5\_13.
17. Zeeshan H.M., Lee G.H., Kim H.R., Chae H.J. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 327. doi: 10.3390/ijms17030327.
18. Bhandary B., Marahatta A., Kim H-R., Chae H-J. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (1): 434–456. doi: 10.3390/ijms14010434.
19. Trépo C., Chan H.L.Y., Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014; 384 (9959): 2053–2063. doi: 10.1016/S0140-6736 (14)60220-8.
20. Burns G.S., Thompson A.J. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014; 4 (12). a024935. doi: 10.1101/cshperspect.a024935.
21. Zou S.Q., Qu Z.L., Li Z.F., Wang X. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes. *World J Gastroenterol*. 2004, 10, 2259–2262. doi: 10.3748/wjg.v10.i15.2259.
22. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 1358. doi: 10.3390/ijms20061358.

#### Информация об авторах / About the authors

**Блинов Дмитрий Евгеньевич** – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1626-3078

**Кухарева Елена Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6538-9027

**Политидис Рита Романовна** – к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8627-2845

**Dmitry E. Blinov** – Postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1626-3078.

**Elena I. Kukhareva** – Ph.D. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6538-9027

**Rita R. Politidis** – Ph.D. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8627-2845

Статья поступила / The article received: 22.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.11.2021