

4. Майер К.П. Цирроз печени. Гепатит и последствия гепатита: пер. с немецкого / Под редакцией проф. Шептулина М: «ГЭОТАР-МЕД», -2001.-С. 313-372.
5. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Мансуров А.А. и др. Опыт лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Актуальные проблемы современной хирургии. Труды международного хирургического конгресса. М. – 2003. – С. 14.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей // Практич. рук.: пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М: «ГЭОТАР-МЕД», 1999. 864 с.
7. Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О .А, Шагинян А.К. и др. Первичная и вторичная профилактика кровотечений из варикозных вен пищевода // 7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. М. – 2003. – С. 459-461.
8. Binmoeller P, Sy, N Soehendra. Treatment of esophagogastric varices // Endoscopy. 1996. Vol. 28. – P. 44-53.
9. Gotib J. Endoscopic obturation of esophageal and gastric varices with cyanoacrylic tissue adhesive // Can J Gastroenterol. 1990. – Vol. 4. – P. 637-638.
10. Richter G., Nolge G. Performance of an intrahepatic portacaval shunt using a catheter technique: a case report // Hepatology. 1988. – Vol. 8. – P. 1348-1349.

УДК 616.36-085.225.2

## **МЕСТО БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ**

**Корнелюк Д.Г., Волков В.Н., Лакотко Т.Г.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

Развитие фиброза печени является следствием различных заболеваний, среди которых можно отметить хронический гепатит, алкогольную болезнь печени, гепатозы, гемохроматоз,

заболевания желчных путей, другие иммунные и метаболические поражения печеночной ткани. Хронические болезни печени нарушают нормальную структуру и функции органа, и, в конечном итоге, могут завершиться формированием цирроза. Цирроз печени, как терминальная стадия фиброза, характеризуется наличием обширных фиброзных перегородок, отделяющих паренхиматозные долики и узлы регенерации, приводит к выраженной печёночной дисфункции и сопровождается высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на то, что хронические заболевания печени затрагивают десятки миллионов людей во всем мире, на сегодняшний день не предложено эффективной стратегии лекарственной терапии фиброза печени. Поэтому исследования, направленные на решение данной проблемы, приобретают высокую значимость и актуальность.

С точки зрения патогенеза, фиброз печени является следствием прогрессирующего воспалительного процесса с участием нескольких типов клеток и активации ряда сигнальных механизмов, которые приводят к отложению внеклеточного матрикса.

Наиболее изученным типом клеток, принимающим участие в формировании фиброза, являются звездчатые клетки (Hepatic Stellate Cell, HSC; клетки Ито; жирозапасающие клетки), локализующиеся в пространствах Диссе между гепатоцитами и эндотелиальной выстилкой синусоидов, играющие ведущую роль в регуляции гомеостаза витамина А.

В ответ на повреждение гепатоцитов и высвобождение ими, а также активными иммунокомпетентными клетками, провоспалительных и профибротических цитокинов, звездчатые клетки трансформируются в активные и начинают продуцировать коллаген типа I, III и IV, а также ламинин, составляющие основу внеклеточного матрикса [4]. Кроме того, активированные звездчатые клетки способны самостоятельно продуцировать широкий спектр провоспалительных и профибротических цитокинов: трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ангиотензин II, каждый из которых способствует поддержанию процесса образования фиброза [5].

Недавние исследования на животных моделях и в клинике продемонстрировали важную роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в прогрессировании фиброза печени. Ключевые эффекты РАС выражаются в активировании звездчатых клеток печени через прямое и опосредованное действие ангиотензина II.

Биологические эффекты ангиотензина II опосредуются двумя трансмембранными рецепторами – AT1 и AT2. Большинство физиологических эффектов ангиотензина II относятся к AT1, который широко распространен во всех органах, включая печень. Активация рецепторов AT1 приводит к повышению артериального тонуса, секреции альдостерона надпочечниками, почечной реабсорбции натрия и клеточной пролиферации. Действие ангиотензина через AT2-рецепторы, кроме вазодилатации опосредует торможение клеточного роста и активацию апоптоза.

В последних исследованиях также показано, что ангиотензин II через рецепторы AT1 принимает участие и в ключевых событиях воспалительного процесса [4, 5, 8]. Установлено, что ангиотензин II через активацию звездчатых клеток стимулирует образование ими TGF- $\beta$ 1, усиливающего функцию фибробластов и синтез белков межклеточного матрикса [1]. Впоследствии активированные звездчатые клетки вновь выделяют ангиотензин II, который, в свою очередь, запускает NADPH-оксидазу, катализирующую образование супероксида ( $O_2^-$ ) и других форм активного кислорода, вызывающих прогрессивное повреждение ткани печени [1]. Более того, выделяемый звездчатыми клетками ангиотензин II стимулирует выработку моноцитарного хемотаксического протеина-1, являющегося одним из самых сильных хемокинов, поддерживающих воспалительную реакцию, а также повышает уровни ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-1 [9]. Существуют свидетельства того, что ангиотензин II способствует портальной гипертензии, стимулируя сокращение перисинусоидальных миофибробластов. В дополнение к местным эффектам происходит активация системной РАС в ответ на расширение брыжеечных и системных сосудов.

Все это определяет усиливающийся интерес к потенциальной роли антагонистов РАС в лечении хронических

патологических процессов и предотвращении фиброза печени. В то же время, исследование антифибротического действия блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) представляет определенные трудности, связанные с необходимостью выполнения серии биопсий, а также крайне медленной прогрессии фиброзного процесса, позволяющего оценить возможные положительные эффекты терапии лишь в отдалённой перспективе.

Тем не менее, в ряде экспериментальных и клинических исследований были получены данные о положительном эффекте назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

В работе Terui и соавт. [7] оценивали влияние БРА лозартана на фиброз печени на ранних стадиях хронического гепатита С и обнаружили, что лозартан снижает продукцию в печени коллагена IV типа и экспрессию TGF- $\beta$ 1. В небольшом пилотном исследовании [6] у семи пациентов с неалкогольным стеатогепатозом назначение лозартана также позволило улучшить показатели активности аминотрансфераз и привело к выраженному снижению уровня TGF- $\beta$ 1.

Проведенные ретроспективные исследования [4], выполненные с целью определения влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и БРА на формирование фиброза печени, выявили более низкий индекс прогрессии фиброза по сравнению с пациентами, которые не получали ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. У больных с хроническим гепатитом С и фиброзом печени пероральная терапия лозартаном в течение 18 месяцев снижала активность профиброгенных цитокинов и NADPH-оксидазы за счет ингибирования активных звездчатых клеток, уменьшения продукции ими TGF- $\beta$ 1, ангиотензина II и снижения окислительного стресса в ткани печени [3].

Необходимо отметить, что, несмотря на полученное положительное действие всех антагонистов РАС на формирование и прогрессирование фиброза печени, более выраженный эффект отмечается для представителей группы БРА [4], что, возможно, определяется сохраненной возможностью положительного воздействия на рецепторы AT<sub>2</sub> и отсутствием

накопления брадикинина, свойственного для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Представленные данные свидетельствуют о важной роли системной и местной РАС в модуляции фиброза печени при хронических заболеваниях печени. Полученные результаты, пусть и в небольших пилотных исследованиях, подтверждают возможную эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II в снижении риска развития фиброза печени у больных с хроническими заболеваниями печени на этапах до формирования цирроза и асцита.

### Литература

1. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells / R. Bataller [et al] // *Gastroenterology*. – 2000. – № 6. – P. 1149–1156.
2. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C / J. Colmenero [et al] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. G726–G734.
3. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C / K.E. Corey [et al] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 748–753.
4. Lubel, J.S. The role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis / J.S. Lubel, F.J. Warner, P.W. Angus // *Proteases in biology and disease*. – 2008. – Vol. 7. – P. 113–134.
5. Munshi, M.K. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis / M.K. Munshi, M.N Uddin, S.S Glaser // *Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 236. – P. 557–566.
6. Sookoian, S. Effects of six months losartan administration on liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a pilot study / S. Sookoian, M.A. Fernandez, G. Castano // *W. J. Gastro.* – 2005. – Vol. 11. – P. 7560–7563.
7. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. / Y. Terui [et al] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 1022.
8. Wei, Yao Hong. Angiotensin converting enzyme in the pathophysiology of liver fibrosis / Yao Hong Wei // *Proteases in gastrointestinal tissue*. – 2008. – P. 183–207.

9. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats / H. Yoshiji [et al] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 745–750.

УДК 618.2+616.36

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Котова Г.С., Силивончик Н.Н.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

Несмотря на то, что заболевания печени довольно редко осложняют течение беременности (от 0,1 до 3% всех беременностей), они являются актуальной проблемой как для акушеров, так и для врачей терапевтического профиля. С практической точки зрения, целесообразно выделять заболевания печени: 1) встречающиеся только при беременности и беременностью обусловленные; 2) неспецифичные, лишь по времени ассоциирующиеся с беременностью и являющиеся самостоятельными, которые могут существовать до беременности или возникать во время беременности (табл. 1) [2, 5, 9].

Таблица 1 – Классификация заболеваний печени при беременности

<b>Заболевания печени, связанные с беременностью</b>
Неукротимая рвота беременных Внутрипеченочный холестаза беременных HELLP-синдром Острая жировая дистрофия печени беременных Преэклампсия, эклампсия
<b>Заболевания печени, не связанные с беременностью</b>
<i>Заболевания печени, существовавшие до беременности</i>
Вирусные гепатиты В и С Цирроз печени, портальная гипертензия Аутоиммунный гепатит Болезнь Вильсона-Коновалова
<i>Заболевания, возникшие при беременности</i>
Острые вирусные гепатиты