Фиброз печени

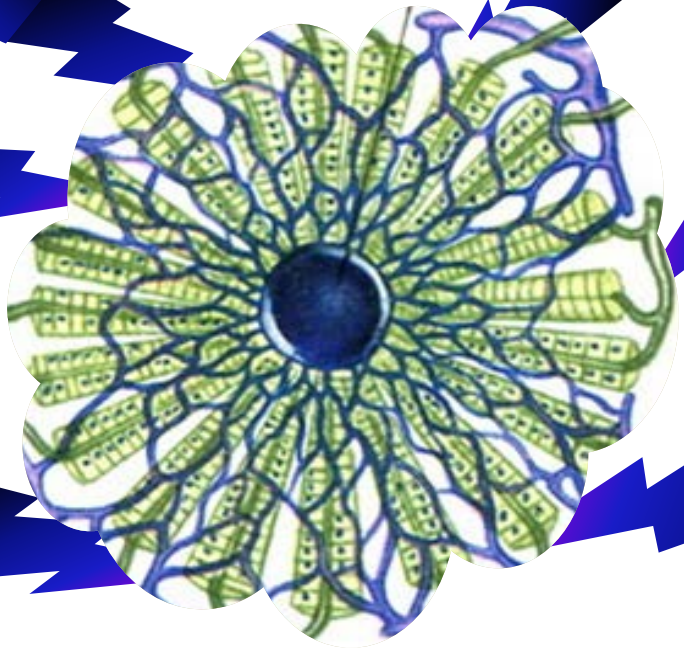
Универсальная ответная реакция печени на воспаление, характеризующаяся диффузным изменением структуры органа вследствие замещения паренхимы печени соединительной тканью.

Повреждение клеток печени

Вирусы

Токсины

Метаболические нарушения



Алкоголь

Аутоантитела

Наследственные нарушения

Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Ответ звездчатых клеток печени на повреждение

Инсулиноподобный фактор роста

Энтактин

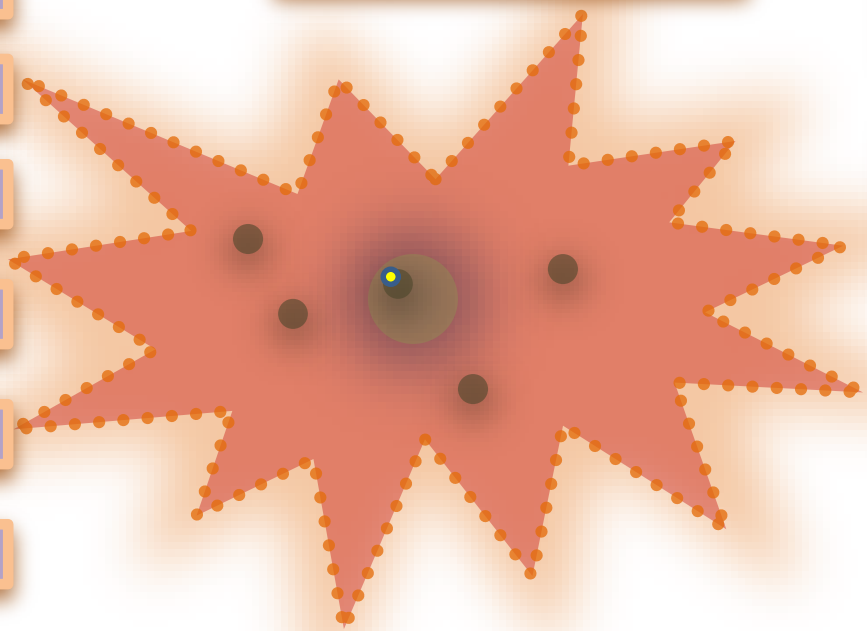
Фибронектин

Эндотелин-1

Коллаген I,III,IV

Гиалуроновая кислота

Протеогликаны



Тромбоцитарный фактор роста

Трансформирующий фактор роста

Тенасцин

Эластин

Интерлейкин 6

Ундулин

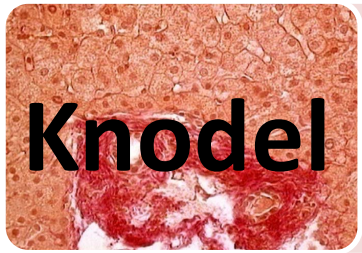
Лиминин

Лептин

Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Полуколичественные методы оценки фиброза

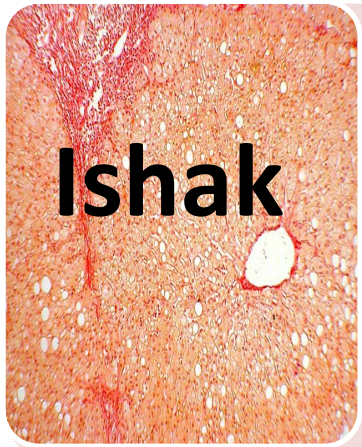


0-отсутствует

1-расширение портальных трактов

3-мостовидный фиброз

4- цирроз



0- отсутствует

1-расширение части трактов +/- фиброзные септы

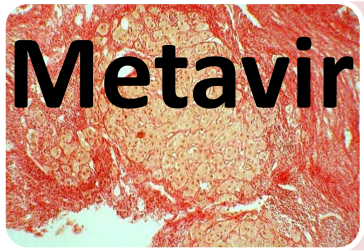
2-расширение большинства трактов +/- фиброзные септы

3-+ единичные порто-портальные септы

4-+ порто-центральные септы

5-многочиленные септы с единичными узлами

6-цирроз



0-отсутствует

1-фиброз портальных трактов без септ

2-Фиброз портальных трактов с единичными септами

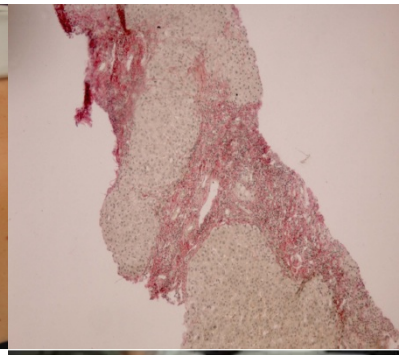
3-многочисленные септы

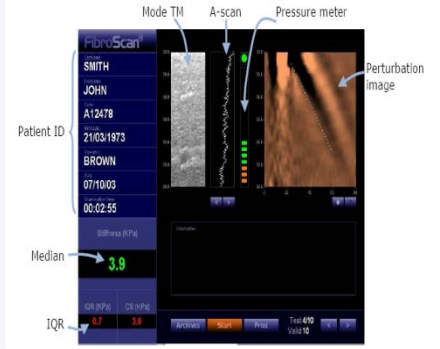
4- цирроз

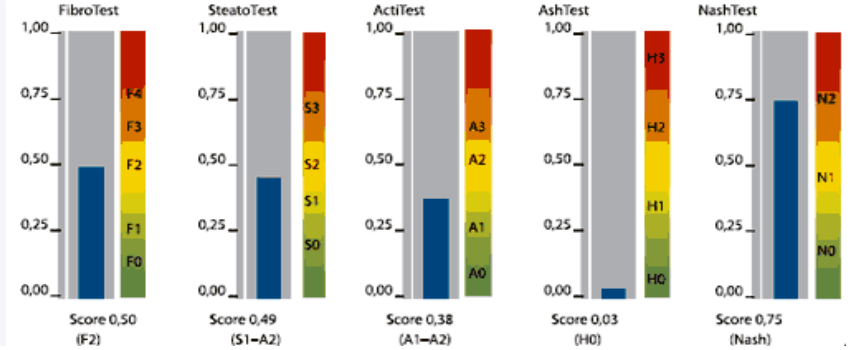
Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Методы диагностики фиброза печени

- Биопсия печени
- Эластометрия (M и XL датчики)
- Сывороточные маркеры фиброза





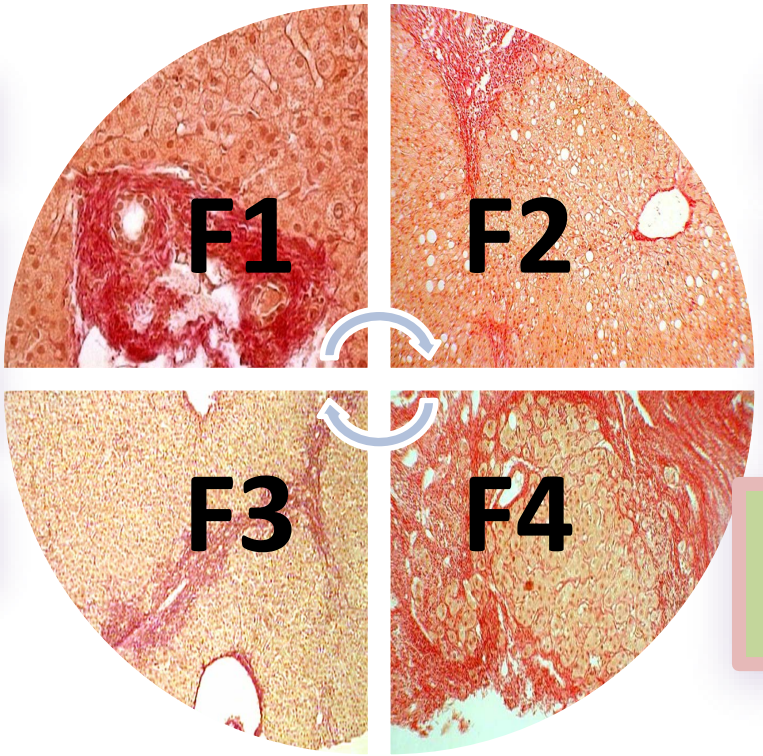


Биопсия печени

+

«Золотой стандарт»

Определение этиологии



–

Стресс для пациента

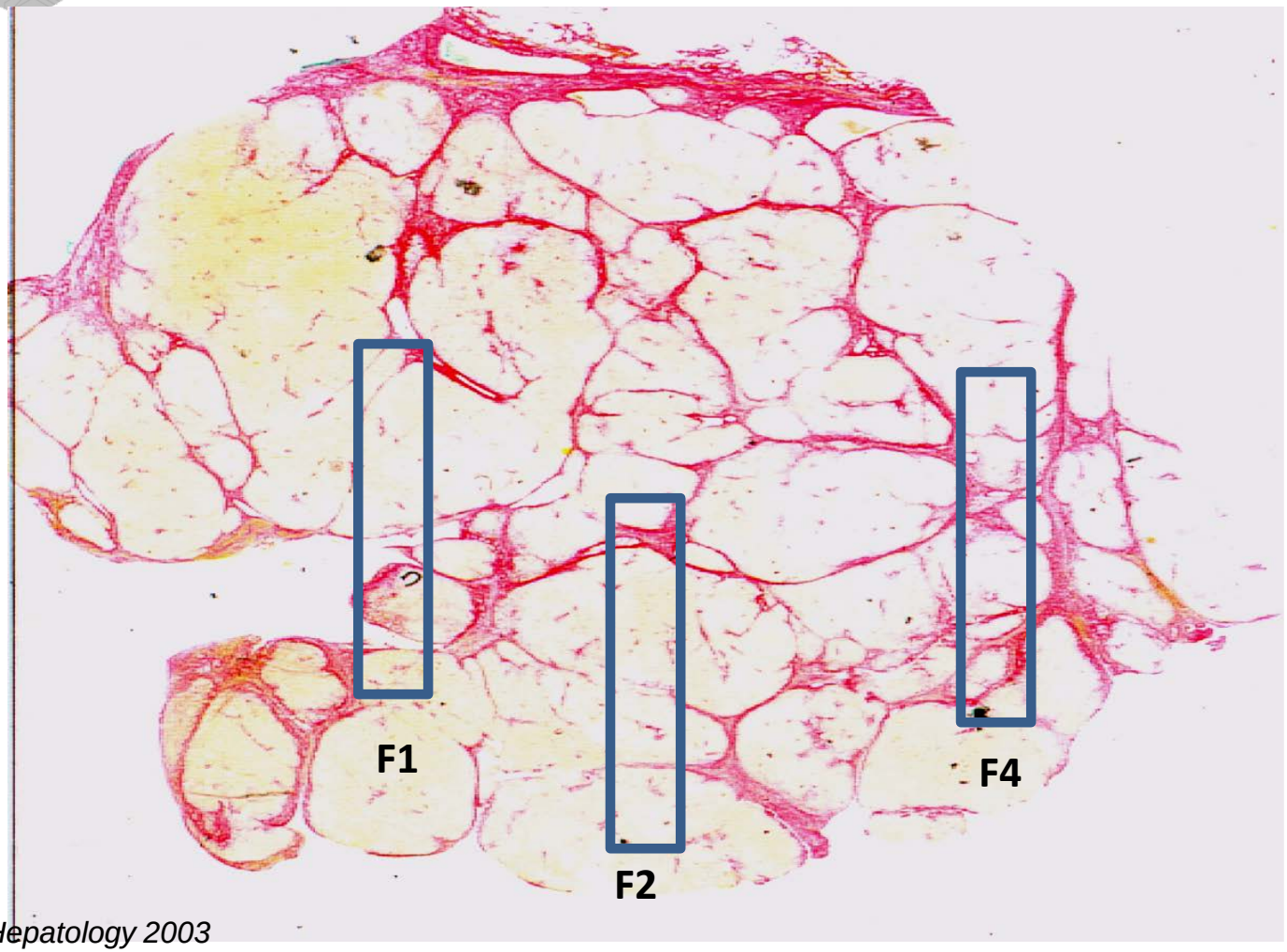
Осложнения, противопоказания

Требования к препарату

Интерпретация = квалификация

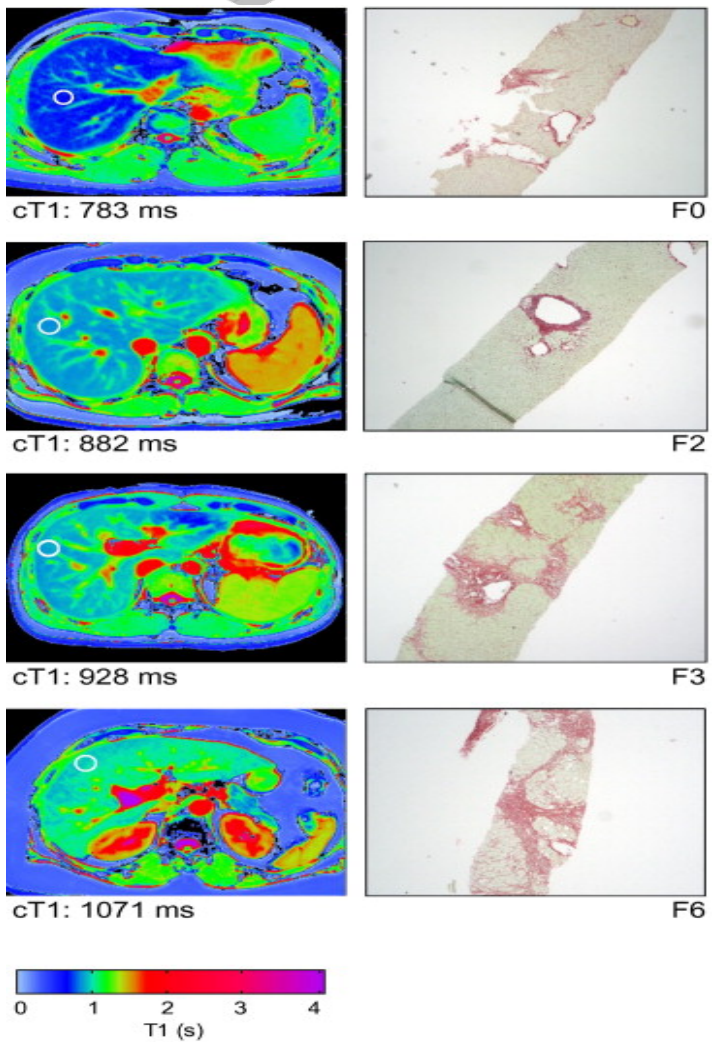
Риск «ошибки попадания»

Биоптат- 1/50 000 от печени



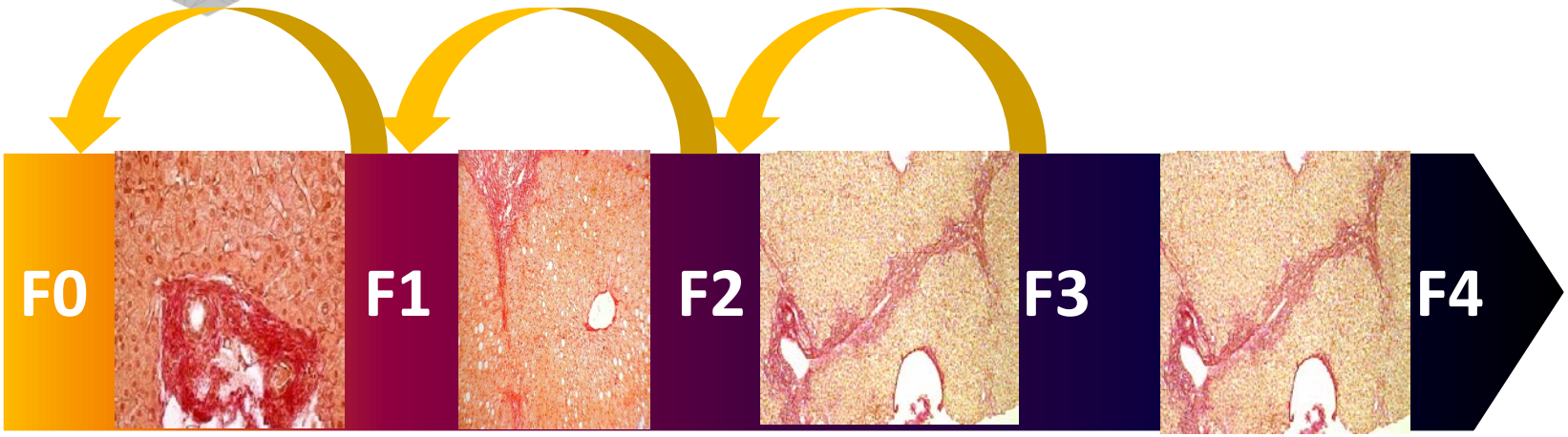
Bedossa et al, Hepatology 2003

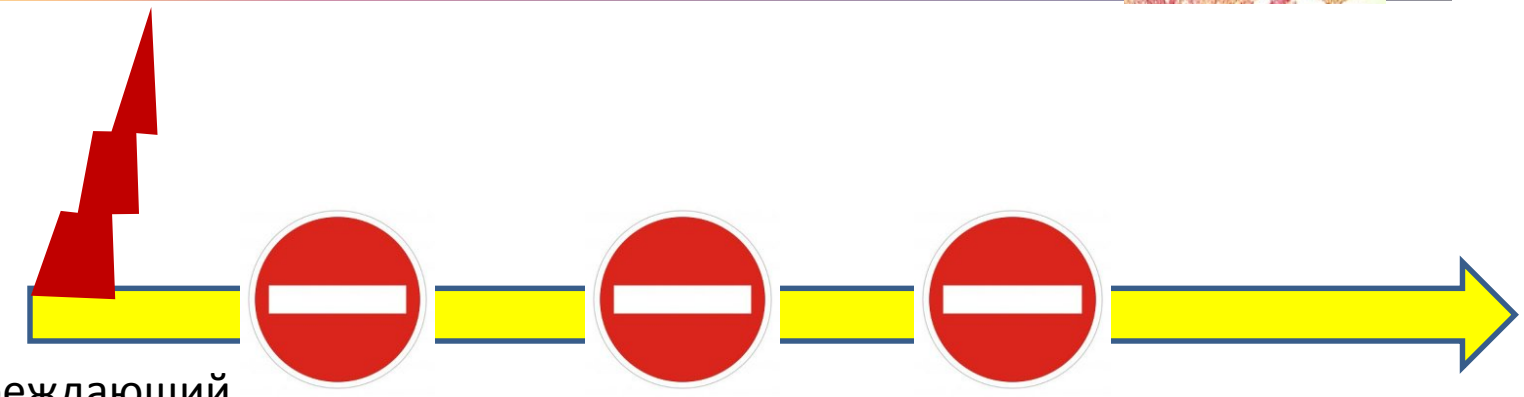
МРЭ для диагностики фиброза



Viral hepatitis fibrosis staging with MR T1 mapping and iron-corrected T1 measurements in the regions of interest.
Examples of transverse liver MR T1 maps from 4 patients with viral hepatitis (left column).
The white circles indicate typical areas of interest corresponding to tissue volume of 25–30 ml, where the T1 and T2 would be measured in order to estimate cT1, which is included for each patient.
The corresponding liver biopsy slides stained with Sirius Red for fibrosis (Ishak F0–F6; magnification 4×) for each patient are shown for comparison (right column).
The appearance of the MR T1 map and the quantitative measure of fibrosis (cT1), clearly correlate with the degree of fibrosis as assessed by the Ishak score.

Возможен ли регресс фиброза?



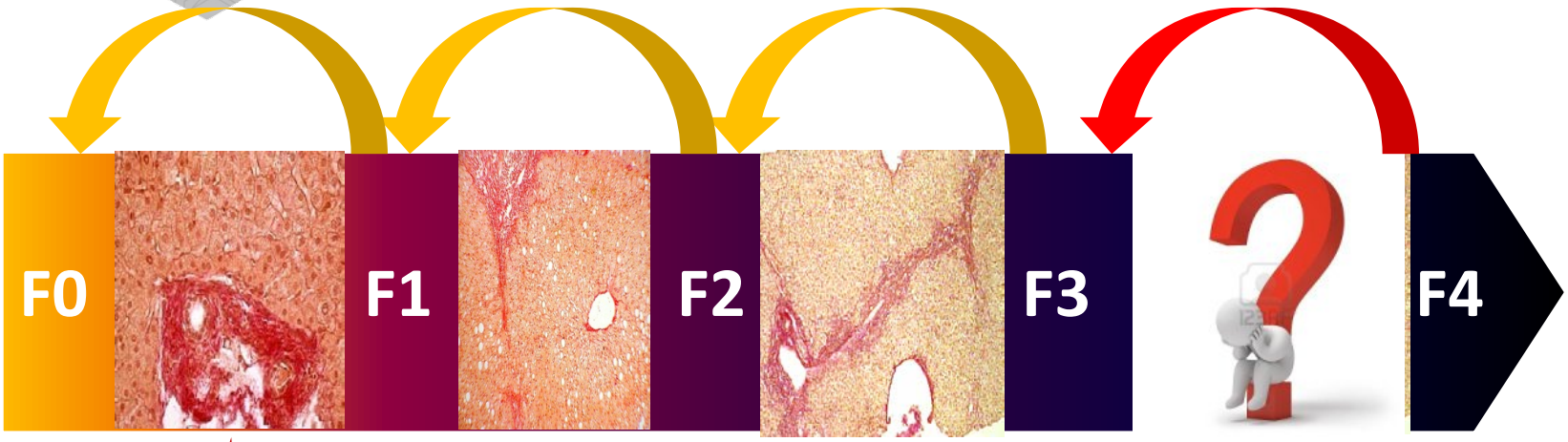


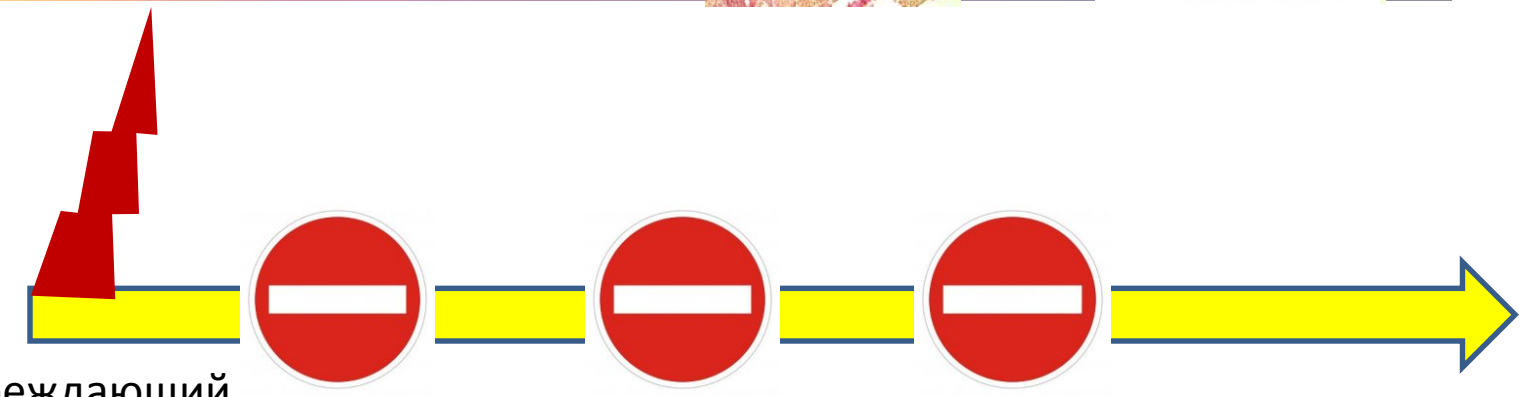
Повреждающий фактор

Московский клинический научный центр
МКНЦ

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

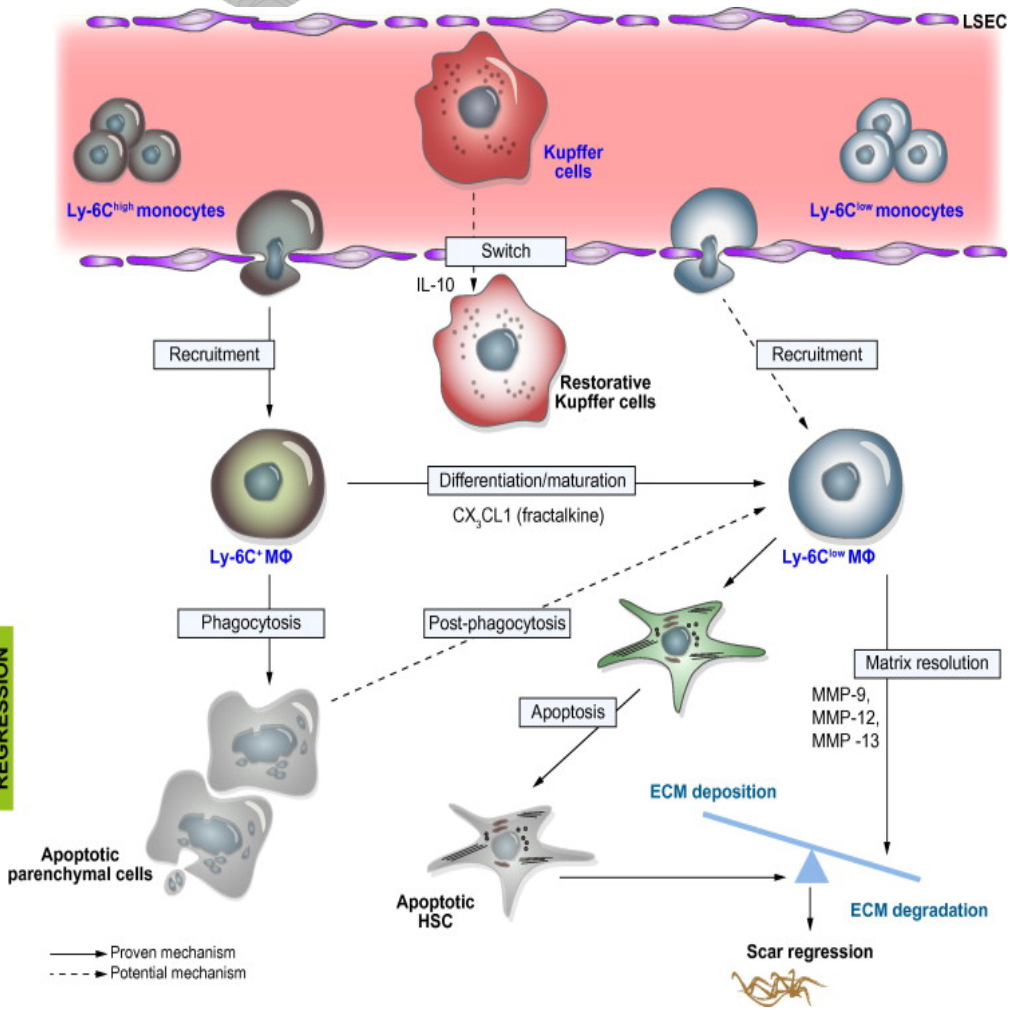
Возможен ли регресс фиброза?





Повреждающий фактор

Экспериментальный механизм регресса



-(модели мыши).
В ходе хронического повреждения печени, Ly-6Chi макрофаги могут принять восстановительного фенотип, характеризующихся экспрессией Ly-6Clo и способность к разложению чрезмерных белков внеклеточного матрикса с помощью металлопротеиназ (MMP-9, -12, -13) и индуцировать апоптоз HSC . CX3CL1 (фракталкин) способствует выживанию внутрипеченочных макрофагов и может вызвать созревание Ли-6С + клеток. Охвате фрагментов клеток, полученной из апоптоза клеток может способствовать дальнейшему укреплению восстановительные функции печени макрофаги. Функция недавно завербованных Ли-6Clo моноцитов для регенерирующей печени еще предстоит установить. В целом, эти механизмы приводят к деградации внеклеточного матрикса при разрешении фиброза печени.

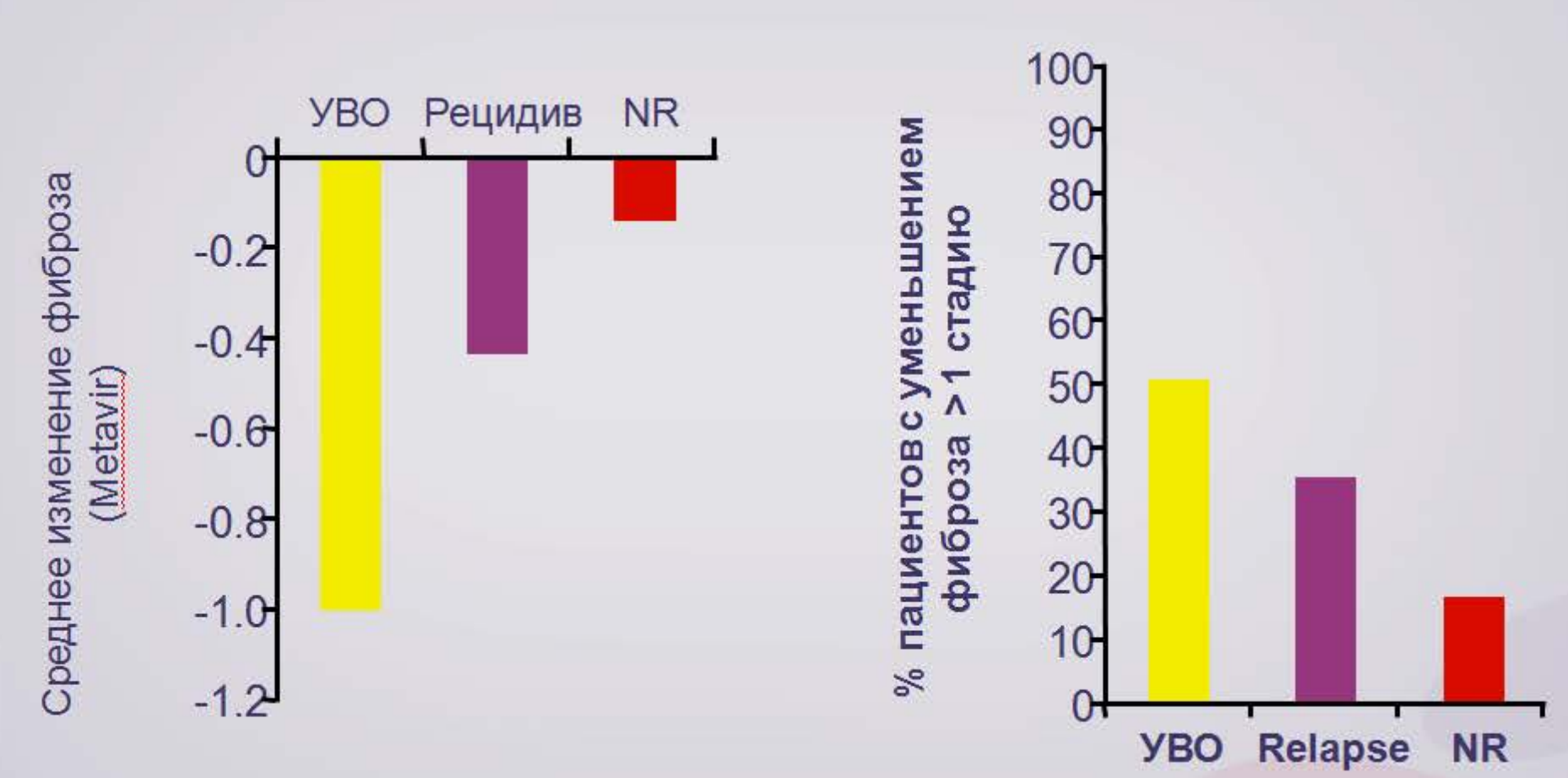
Histological, Virological and Clinical evidence for the Regression of Liver Fibrosis in patients treated for chronic hepatitis C. Cohort studies of treated chronic hepatitis C patients with long term follow up biopsies (minimum 18months after end of treatment).

Study, [Ref.]	n	Virologic response at study entry	Genotype	n (*)	Fibrosis stage at index biopsy	Timing of repeat biopsy (mean)	Treatment regime	Length of follow-up (mean)	Histological response on repeat biopsy	Virologic response (end of study)	Clinical response
Tsubota (1997), [97] RT study	93	All SVR	GT 1: 42%	93	Mean Scheuer fibrosis score (combined grps A, B and C): 2.3 ± 0.4 Patients divided into 3 grps according to length of time between EOT and post-treatment biopsy: Grp A (<1 yr), Grp B (1-2 yr), Grp C (≥2 yr)	15.2 ± 6.7 mo after EOT	Standard IFN-α course	53.6 ± 14.0 mo	Mean Scheuer fibrosis score: 1.5 ± 0.7 (*vs.* pretreatment score 2.3 (p <0.0001)) For Grp C where post-treatment biopsies were taken ≥2 yr after EOT the decrease in fibrosis stage was also significant p = 0.0024	No reported virologic relapses during follow-up	n.r.
Marcellin (1997), [98] P cohort study Patients included from 6 RCTs of IFN-α	80	All SVR	GT 1: 33%	69	Cirrhosis: n = 5 No cirrhosis: n = 75	2.2 ± 1.3 yr after EOT in 48/69 patients	IFN-α (different regimes according to treatment trial)	4 yr	Improved histology in 94% of patients (decrease ≥2 points on Knodell score) NB: Total Knodell score - activity as well as fibrosis	1 patient had definite relapse	Deaths: n = 1 (from peritoneal carcinomatosis related to colon cancer) No patients developed HCC or decompensated liver disease
Reichard (1999), [99] P cohort study	26	All SVR	GT 1: 41%	23	Scheuer 0-3: n = 22 Cirrhosis: n = 4 (all compensated) Mean fibrosis score pre-treatment = 1.9	5 ± 1.8 yr after EOT	IFN-α course (duration of course varied between trials)	5.4 ± 1.6 yr after EOT	Mean fibrosis score post-treatment = 1.0 (*vs.* pre-treatment score 1.9 (p = 0.0008)) All 4 cirrhotic patients had a decrease in fibrosis stage on post-treatment biopsy	2/26 had a late virological relapse >2 yr after EOT	No decompensated cirrhosis HCC/liver-related deaths not specifically reported
George (2009), [34] P cohort study	150	All SVR	GT 1: n = 75 (53%)	60 (49[$])	Scheuer stage 1: n = 27 Scheuer ≥stage 2: n = 116 Total: n = 146	4 yr after EOT	IFN-α2b + RBV: n = 146 PEG-IFN-α2a + RBV: n = 4	5 yr (reported as median of 65 mo)	39/49 (80%) had a decrease in fibrosis stage 10/12 (83%) patients with advanced fibrosis/ cirrhosis had decreased fibrosis scores	No patients with definite relapse	HCC development: n = 2 (both cirrhotic pre-treatment) No patients developed decompensated liver disease Deaths: n = 1 (recurrent liver cancer post OLT)
Toccaceli (2008) [100] RT multi-centre study	112	Sustained responder*: n = 87 Relapsers: n = 25	GT 1: Sustained responder grp 55%; Relapsers 80%	112	Mean Knodell fibrosis score: Sustained responder Grp (n = 87): 1.2 ± 1.1 Relapsers (n = 25): 1.6 ± 1.2	2.5 ± 1.2 yr after EOT (range 12-76 mo) in sustained responder grp 2 ± 0.7 yr after EOT (range 12-31.4 mo) in relapsers	Standard IFN-α course	3 yr minimum	29/66 (44%) of sustained responder grp with abnormal index fibrosis score had decreased fibrosis score post-treatment, 37 (56%) had an unchanged score. None had increased score 3/21 relapsers with abnormal index fibrosis score had decreased score after treatment, 15 had unchanged score and 3 had increased score (p <0.001 *vs.* SVR grp)	No late virologic relapses in sustained responder grp	No liver-related deaths, decompensated cirrhosis or HCC occurred

МКНЦ
Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Достижение УВО- основа регресса фиброза



Everson GT et al. Aliment Pharm Ther 2008;27:542–51