

Г.А. Гусейнова, Ш.М. Полухова, Э.М. Мусаева,
С.В. Гасымова, Р.Э. Джафарова

Этиопатогенез гепатопатий и возможности фармакологической коррекции

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Резюме. Обобщаются результаты научных исследований поражений печени различной этиологии, а также рассматривается современное состояние фармакотерапии патологических изменений печени, определяются возможности профилактики и лечения данной патологии. Установлено, что в развитии заболеваний печени наряду с инфекциями особое значение имеют токсические поражения печени, связанные с увеличением применения лекарственных препаратов, алкоголизацией общества, ухудшением экологических факторов и образа жизни. Выявлено, что вне зависимости от этиологии поражений печени в патогенезе отмечают два механизма: прямое и аутоиммунное повреждение гепатоцитов. В результате развиваются воспалительные, некротические и апоптотические реакции, приводящие в терминальной стадии к гибели гепатоцитов. Показана общность в процессах компенсаторных реакций организма, направленных на защиту печени от агрессивного патогенного действия как экзогенных, так и эндогенных факторов. Установлено, что при истощении компенсаторных механизмов гепатоциты повреждаются с последующим развитием гепатитов и гепатозов, способных перерождаться в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Вероятность подобного развития событий как по времени проявления, так и по частоте развития зависит в первую очередь от активности иммунной системы и адаптивных возможностей организма, продолжительности и интенсивности действия повреждающего фактора, генетических факторов, сопровождающих других заболеваний, образа жизни и питания, своевременной и правильной тактики лечения и др. Также выявлено, что вне зависимости от этиологии патологического процесса в период восстановления в первую очередь восстанавливаются компенсаторные реакции: повышается интенсивность метаболических процессов печени, активизируется фагоцитоз, усиливается экскреция токсических веществ, развиваются анастомозы, происходит перераспределение крови, что способствует активированию процессов регенерации гепатоцитов.

Ключевые слова: гепатиты, гепатоз, гепатоцеллюлярная карцинома, этиопатогенез, вирусный гепатит, токсический гепатит, лекарственный гепатит, фармакотерапия, метаболические процессы печени.

Известно, что в мире более 2 млрд человек страдают заболеваниями печени и число больных продолжает активно расти. Ухудшение экологической среды обитания человека, гиподинамия и неправильное питание, стрессовые факторы, распространение инфекций и снижение неспецифической иммунной системы, адаптивных свойств организма, широкое применение различных химиотерапевтических средств и многое другое способствует повреждению печени [5, 14]. При гепатобиллиарных заболеваниях нарушается обмен липидов, белков и углеводов, синтез и отток жёлчи, снижается детоксикационная и барьерная функция печени, нарушается синтез факторов свертывания крови, что в конечном итоге приводит к серьёзным патологиям целостного организма вплоть до его смерти [20].

Учитывая распространённость заболеваний печени и тяжесть последствий для организма проблеме изучения этиопатогенеза и возможностей лечения и профилактики гепатопатий посвящены множественные клинические и экспериментальные исследования, нашедшие своё отражение в научной литературе [3, 6, 25].

Многолетние исследования выявили, что в основе поражений печени могут лежать воспалительные процессы, патологии периферического кровообращения, нарушения обмена веществ или опухолевые процессы с развитием гепатитов, гепатозов и циррозов [15, 25]. Этиологическими факторами, вызывающими по-

ражения печени, могут быть различные инфекции, в первую очередь – это вирусные, а также паразитарные инфекции [12, 15]. Так, на сегодняшний день в мире инфицированных только вирусом гепатита С насчитывается более 130–150 млн человек, при этом ежегодно от гепатита С умирает более 700 тысяч человек [15].

В результате клинических и экспериментальных исследований по этой проблеме были выявлены новые аспекты патогенеза вирусных поражений печени [6], что способствовало созданию фармакологических средств, оказывающих более эффективное целенаправленное терапевтическое действие, с учетом патогенеза болезни [5]. К примеру, ранее лечение гепатита С проводили с использованием ежедневных инъекций интерферона и рибовирина в течение 48 недель. При этом эффективность терапии наблюдалась в 50% случаев, а учитывая серьёзные побочные эффекты этих препаратов, результаты от лечения оставляли желать лучшего [15]. На сегодняшний день лечение гепатита С проводят усовершенствованными препаратами интерферона – альфа-пегилированными интерферонами. Комбинированное применение компегилированного интерферона и рибавирина даёт положительный результат более чем у 50% больных с меньшими побочными эффектами [16, 19, 20, 24].

Ещё более эффективными для лечения гепатита С оказались препараты безинтерферонового ряда, такие

как ледипасвир и паритапревир, дасабувир, омбитасвир. Комбинированное применение этих препаратов позволяет достигать положительного эффекта в 90% случаев при заражении вирусом гепатита С. Эффективность препаратов варьирует в зависимости от подтипа вируса, состояния больного, сроков начала лечения. Применяемая с начала 2015 г. в Европе фиксированная комбинация этих препаратов лишена многих побочных эффектов, позволяет сократить сроки лечения больных до 12 недель, предполагает энтеральное применение. Доказано, что при их применении происходит обратное развитие фиброза печеночной ткани [15].

Считается, что гепатиты В и С часто имеют тенденцию к развитию цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [6, 12, 25]. Лечение хронических форм болезни требует комплексного подхода с учетом этиопатогенетических факторов, возможностей профилактики осложнений болезни и поддержания компенсаторных функций печени [5].

А.В. Матвеев, Е.И. Коняева [7] приводят сведения успешного использования силимарина при лечении вирусных поражений печени. Первые значимые результаты лечения вирусных поражений печени были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном E. Magliulo et al. [22]. Автор показал, что у больных острым вирусным гепатитом А и В силимарин в дозе 420 мг/день статистически достоверно снижал содержание в крови аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина на 21-й день терапии. Результаты международного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в 2009 г. доказали эффективность препарата расторопши пятнистой легалона фирмы «Мадаус» у больных острой формой гепатита А, В, С, Е и цитомегаловирусной инфекцией. При этом у больных отмечалось улучшение общего самочувствия и нормализация биохимических показателей [21]. Применение препарата по данным ряда авторов приводило также к значительному улучшению биохимических показателей у больных гепатитом С [7]. Доказано, что нормализация биохимических маркеров при гепатите С и В значительно замедляет и снижает частоту развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [17, 23]. Поэтому применение силимарина и других гепатопротекторов растительного происхождения некоторые авторы считают необходимым дополнением к основному лечению болезни [7, 17, 21].

В данном контексте важной является проблема токсических поражений печени. Токсическое поражение печени может происходить из-за повреждающего влияния на гепатоциты токсикантов экзогенного (алкоголь, пищевые продукты, лекарственные препараты, экологические факторы и др.) и/или эндогенного происхождения (продукты распада тканей при ожоге, некрозе; токсемии различного происхождения, токсикоз беременности, аллергические реакции, эндокринные и обменные нарушения в организме, опухоли различного генеза и др.) [2, 4, 11].

Повреждающее действие экзогенных токсичных соединений на печень было подтверждено фактом развития центрилобулярного некроза печени в экспе-

рименте при введении теплокровным животным таких веществ, как четыреххлористый углерод, хлороформ, фосфор, тринитротолуол и др. [3]. Повреждающее действие на гепатоциты алкоголя также нашло подтверждение как в клинических, так экспериментальных исследованиях [3, 14].

В связи с урбанизацией и ростом промышленных предприятий, использующих природные и синтетические токсические соединения в качестве исходного сырья или производящих их в качестве промежуточных и конечных продуктов, которые загрязняют окружающую среду, оказывают неблагоприятное действие на иммунную и нервную систему, систему крови, а также на гепатобилиарную и др. системы организма [9, 18]. Печень как барьерный орган одна из первых страдает от токсических соединений, попадающих в организм человека [1]. Выраженной гепатотоксичностью обладают хлорированные углеводороды (метил хлорид, дихлорметан, хлороформ и др.), органические растворители: ксилол, толуол, нитробензол, анилин, стирол и др.), в том числе спирты (метиловый, этиловый, пропиловый), эфиры, гликоли, хлорированные нафтенy, тяжелые металлы [11]. В зависимости от интенсивности и продолжительности действия токсиканта могут развиваться острые и хронические формы гепатита [6, 14]. S.S. El-Kamary et al. [19], E. Magliulo, B. Gagliardi, G.P. Fiori [20] утверждают, что при этом на фоне резко выраженного оксидативного стресса происходит апоптотическая смерть гепатоцитов. Также отмечается, что при этом происходит активация цитокинов, изменение активности сигнальных киназ, контролирующих транскрипцию и экспрессию про-фильных генов. Как результат указанных патологических процессов, запускаются механизмы некроза или аутоиммунных реакций [1]. Генетические исследования выявили, что люди с наличием антигенов А2, А25, В16, В8, В22 в составе HLA-фенотипа и гаплотипов А2/В8, А2/ В15, А 25/ В22 более подвержены риску развития хронического токсического гепатита [1].

На патоморфологические изменения при поражениях печени оказывают благоприятное влияние гепатопротекторы как растительного происхождения, так и синтетические [8]. На сегодняшний день создаются и проходят экспериментальные и клинические исследования новые гепатопротекторы, оказывающие позитивное действие на биохимические показатели при гепатитах различного этиопатогенеза [10, 13]. К примеру – новый препарат, полученный на основе бетулоновой кислоты. Экспериментальные исследования при токсических поражениях печени, индуцированных полихимиотерапией у животных с лимфомой RLS и карциномой легких Lewis, а также тетрахлорметаном и этанолом, показали, что бетулоновая кислота и ее амид являются универсальными гепатопротекторами [3].

Также представляют интерес исследования, направленные на изыскание возможностей клеточной терапии гепатитов, основанной на способности стволовых клеток, полученных из костного мозга, пупочной крови и фетальных тканей, дифференцироваться в гепатоциты, стимулируя процессы регенерации печеночной ткани.

Получены экспериментальные и первые клинические доказательства успешности нового направления лечения гепатитов и восстановления гепатоцитов [14].

Гепатотоксическое действие алкоголя, механизмы патогенеза, зависимость от дозы и времени экспозиции были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях, которые показали, что алкогольная гепатопатия проявляется тремя основными формами: стеатозом, гепатитом и циррозом. Было установлено, что главное отличие этой гепатопатии от гепатита инфекционной природы в том, что алкогольное поражение печени характеризуется строгой закономерностью и эволюцией патологических изменений, которые зависят от количества и продолжительности употребляемого этилового спирта, тогда как клиническое течение инфекционного гепатита во многом зависит от активности иммунной системы организма [4]. Клинически доказано, что при прекращении приема алкоголя больные выздоравливают в начальных стадиях патологических изменений в печеночной ткани – при строгом соблюдении безалкогольного режима и соответствующей терапии в период развернутой стадии, но, когда процесс переходит в терминальную стадию, обратного развития процесса достичь практически невозможно [4]. Также было выявлено, что, несмотря на то, что алкоголь является гепатотоксикантом прямого действия, нет прямой корреляции между тяжестью поражения печени и количеством принимаемого спирта. Последующие исследования выявили, что вероятность развития гепатита и цирроза печени во многом зависит от наследственных факторов, образа жизни, рациона питания и условий окружающей среды. Лечение алкогольного гепатита проводят в условиях полной абстиненции. Основная группа применяемых препаратов – это гепатопротекторы [4, 6].

В особую группу токсических гепатитов выделяют лекарственный гепатит, в патогенезе которого различают некротический и аутоиммунный процессы. В последние годы эта проблема обращает на себя пристальное внимание врачей и ученых. В настоящее время известно гепатотоксическое действие у более чем 1000 препаратов различной фармакологической группы. В основном это антибиотики, цитостатики, противовоспалительные средства, антидепрессанты, нейролептики, средства для повышения потенции и др. [2]. Выявлено, что лекарственные препараты оказывают на печень как прямое токсическое действие, так и опосредованное, активируя реакции гиперчувствительности по типу аллергических, псевдоаллергических и идиосинкротических реакций [2]. Лекарственные поражения печени могут протекать как на уровне субклинических проявлений, так и фульминантной печеночной недостаточности [2]. Лечение и профилактика лекарственного гепатита – это применение гепатопротекторов, в особенности при невозможности отмены или замены химиотерапевтического средства, применяемого для лечения основного заболевания [2].

В целом независимо от этиологии патогенез поражений печени включает два механизма: прямое и

аутоиммунное повреждение гепатоцитов. В результате развиваются воспалительные, некротические и апоптотические реакции, приводящие в терминальной стадии к гибели гепатоцитов [1–5, 11, 24]. Также показано, что существует определенная взаимосвязь, которая выражается в общности развития патологических структурных и функциональных изменений печени вплоть до цирроза как при гепатитах, так и при обменно-дистрофических гепатозах [6–15, 19]. Результаты исследований А.В. Русских [12], Г.З. Усманова [15] также выявили общность и в процессах компенсаторных реакций организма, направленных на защиту печени от агрессивного патогенного действия как экзогенных, так и эндогенных факторов. Установлено, что при истощении компенсаторных механизмов происходит повреждение гепатоцитов с последующим развитием гепатитов, гепатозов, способных перерождаться в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Показано, что вероятность подобного развития событий как по времени проявления, так и по частоте развития зависит от многих факторов и в первую очередь от мощности компенсаторных возможностей организма – активности иммунной системы и адаптационных возможностей организма, продолжительности и интенсивности действия повреждающего фактора, генетических факторов, сопровождающих других заболеваний, образа жизни и питания, своевременной и правильной тактики лечения и др. [1, 5, 14,]. Исследования также выявили, что существует и общность в обратном развитии патологических процессов и выздоровлении органа. Вне зависимости от этиологии патологического процесса в период восстановления в первую очередь восстанавливаются компенсаторные реакции: повышается интенсивность метаболических процессов печени, активируется фагоцитоз, усиливается экскреция токсических веществ, развиваются анастомозы, происходит перераспределение крови. Кроме того, показано, что эти позитивные изменения приводят к активированию процессов регенерации гепатоцитов, что наблюдается как при резекции, так и диффузном повреждении печени, с полным или частичным восстановлением ее структуры.

Таким образом, учитывая определенную взаимосвязь в развитии патологических и регенеративных процессов в печени, необходимо наряду со специфической этиотропной терапией проводить унифицированную терапию, направленную на повышение компенсаторных реакций печени и стимуляцию регенеративных и репаративных процессов печеночной ткани. Несмотря на широкий арсенал применяемых в современной медицине лекарств для лечения патологических изменений печени, препаратов, отвечающих данным требованиям в полной мере, на сегодняшний день не существует.

Литература

1. Агзамова, Г.С. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы) / Г.С. Агзамова, А.М. Алиева // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 12. – С. 44–47.
2. Буеверов, А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буеверов // Рус. мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 107.

3. Жукова, Н.А. Патоморфология поражений печени различного генеза и их коррекция бетулоновой кислотой и ее амидом / Н.А. Жукова [и др.] // Мат. конф. «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления». Новосибирск. – 2015. – С. 259–260.
4. Маевская, М.В. Алкогольная болезнь печени / М.В. Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
5. Маммаев, С.Н. Новые терапевтические мишени при лечении хронического гепатита С / С.Н. Маммаев // Вестн. ДГМА. – 2011. – № 1. – С. 99–104.
6. Масабаева, М.Р. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов В И С / М.Р. Масабаева [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 11–14.
7. Матвеев, А.В. Использование силимарина при токсических и вирусных поражениях печени / А.В. Матвеев, Е.И. Коняева // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 84–90.
8. Мышкин, В.А. Изучение эффективности оксиметилурацила в качестве гепатозащитного средства / В.А. Мышкин [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 2. – С. 55–60.
9. Оруджев, Р.А. Свертывающая система крови при хроническом ингаляционном отравлении бензолом / Р.А. Оруджев, Р.Э. Джафарова // Казанский мед. журн. – 2017. – № 5. – С. 758–763.
10. Попова, Ю.Р. Опыт применения растительного гепатопротектора ропрен в терапии неалкогольно-жировой болезни печени (НАЖБП) у больного с ожирением / Ю.Р. Попова, Е.Н. Лаптева, Е.Е. Атлас // Усп. соврем. науки и образ. – 2016. – Т. 3, № 39. – С. 134–139.
11. Российская энциклопедия по медицине труда. – М.: Медицина, 2005. – С. 120–123.
12. Русских, А.В. Современные методы диагностики вирусных гепатитов / А.В. Русских // Архив журнала «Фарматека». – 2013. – № 14. – С. 22–26.
13. Семешко, М.П. Клиническая фармакология нового комплексного гепатопротекторного препарата / М.П. Семешко, М.Н. Соколов, Е.В. Кузьмина // Научн. журн. Куб ГАУ. – 2016. – № 119 (05). – С. 1–12.
14. Спектор, Ш.И. Клеточная терапия токсического гепатита (обзор литературы). сообщение № 1 / Ш.И. Спектор, В.Г. Сенцов, С.И. Богданов // Вестн. уральской мед. академ. науки. – 2008. – № 4. – С. 74–82.
15. Усманова, Г.З. Эволюция этиотропной терапии вирусного гепатита С / Г.З. Усманова // Теор. и клин. мед. – 2017. – № 1. – С. 148–152.
16. Baril, M. MAVS dimer is a crucial signaling component of innate immunity and the target of hepatis C virus NS3/4A protease / M. Baril, M.E. Racine, F. Penin [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 1299–1311.
17. Blendis, L. Interferon treatment of HCV: do we need a virological response? / L. Blendis, R. Oren, Z. Halpern // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 237–238.
18. Chang, R.T. Future therapy of hepatitis C. Viral hepatitis: five decades of progress and promises for the future / R.T. Chang // Presented at Postgraduate course 2010 of American Association for the Study of Liver Diseases. – 2010. – P. 112–130.
19. El-Kamary, S.S. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms signs and biomarkers of acute hepatitis / S.S. El-Kamary [et al.] // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 391–400.
20. Magliulo, E. Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres / E. Magliulo, B. Gagliardi, G.P. Fiori // Med. Clin. – 1978. – Vol. 73, № 28–29. – P. 1060–1065.
21. Orujov, R.A. Criteria for Revealing the Early Preclinical Signs of Benzene Intoxication / R.A. Orujov, R.A. Jafarova // Journal of Pharmaceutical Sciences & Research. – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 775–779.
22. Poordad, F. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / F. Poordad [et al.] // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1195–1206.
23. Shindo, M. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy / M. Shindo [et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 1299–1302.
24. Tsubota, A. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection / A. Tsubota [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 419–432.
25. Waly Raphael, S. Hepato-cellular carcinoma: focus on different aspects of management / S. Waly Raphael, Z. Yangde, C. Yuxiang // ISRN Oncol. – 2012. – Vol. 12. – P. 1–12.

G.A. Guseinova, Sh.M. Polukhova, E.M. Musayeva, S.V. Gasymova, R.E. Dzhaferova

Aetiopathogenesis of hepatopathies and the possibilities of pharmacological correction

Abstract. The results of studies on the liver failure of different etiology are generalized, the present situation with regard to the pharmacological treatment of pathological changes in the liver are considered, and the opportunities for prevention and treatment of such pathologies are determined. It has been established that toxic liver damage caused by an increased rate of drugs intake, alcoholization of society, environmental degradation and unhealthy lifestyles also play an important role in the development of liver diseases alongside with infections. It was also found that regardless of the etiology of the liver failure, the pathogenesis is distinguished by two mechanisms: direct and autoimmune hepatic cell damage. This causes inflammatory, necrotic and apoptotic reactions, leading to hepatic cells death in the terminal phase. There have been identified the similarities in body compensatory reaction processes aimed at defending the liver against intense pathogenic impact of both exogenous and endogenous factors. It was found that eventual failure of the compensatory mechanisms results in the impairment of hepatocytes, followed by the development of hepatitis and hepatosis with the potential to transform into cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The probability of these developments in terms of both time and frequency depends primarily on the activity level of immune system, adaptive capacities of the body, duration and intensity of the exposure to the damaging factors, certain genetic factors, accompanying other diseases, lifestyle and nutrition habits and timely and correct treatment strategies and etc. It was also found that regardless of the etiology of the pathologic process, the rehabilitation period is distinguished by restoration of the compensatory mechanisms in the first instance. Thus, the intensity of liver metabolic processes is increased, and phagocytosis is activated along with enhancement of toxic substances excretion, development of anastomosis. The blood is redistributed, which leads to the activation of hepatic cell regeneration.

Key words: hepatitis, hepatosis, hepatocellular carcinoma, etiopathogenesis, viral hepatitis, toxic hepatitis, drug-induced hepatitis, pharmacological treatment, metabolic processes in liver.

Контактный телефон: +994-505-516-832; e-mail: rjafarova@bk.ru