

УДК 616.43-86.0-25

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Л. А. Алимова, С. А. Бегманов, Н.Н. Нигматов, Н. А. Абидова (Ташкент, Узбекистан)

Представленные экспериментальные исследования были поставлены на белых крысах и морских свинках. Поражения печени вызывали на двух моделях гепатитов и циррозов печени, введением гепатотоксического алкалоида – гелиотрина и дизентерийного токсина, который представляет собой убитую, высушенную культуру бацилл Шига.

При введении гелиотрина и дизентерийного токсина отмечались тяжелые поражения печеночной ткани. На фоне выраженных расстройств кровообращения у части животных встречались очаги некроза печеночных долек, чаще вокруг центральных вен, и значительное лимфоидно-гистеоцитарная инфильтрация, что можно расценить как признак замедленной гиперчувствительности.

Наряду с патоморфологическими изменениями печени наблюдались изменения Т- и В-системы иммунитета, свидетельствующие о функциональных сдвигах, характерных для хронических гепатитов и циррозов печени. Важнейший фактор в генезе цирроза печени – повреждение (некроз) гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием, а также аутоиммунными процессами. Сенсibilизация иммуноцитов к собственным тканям организма – важный фактор патогенеза и при циррозе, развивающемся у больных вирусными гепатитами В, С и D.

Ключевые слова: печень, аутоиммунные поражения, гепатит, цирроз.

Актуальность.

В проблеме региональной патологии Средней Азии, в частности Узбекистана, инфекционно-аллергические и токсические гепа-

титы и циррозы занимают одно из центральных мест. Проблема эта приобретает особое значение и актуальность, если учесть, что в этиологии цирроза печени большое значение

Алимова Лола Абдурахмоновна – доцент кафедры патологической физиологии, Ташкентский Педиатрический Медицинский институт.

E-mail: lola_alimova1933@mail.ru

Бегманов Саттор Аманович – доцент кафедры патологической физиологии, Ташкентский Педиатрический Медицинский институт.

E-mail: sattar_begmanov@mail.ru

Нигматов Насыр Нигматович - доцент кафедры патологической физиологии, Ташкентский Педиатрический Медицинский институт.

Абидова Нилуфар Асатуллаевна – ассистент кафедры патологической физиологии, Ташкентский Педиатрический Медицинский институт.

E-mail: nilufar_abidova72@mail.ru

могут иметь различные токсико-инфекционные воздействия на организм, в том числе и кишечного происхождения [1; 5–6; 11]. Актуальность темы заключается, с одной стороны, в малосимптомном течении поражения печени от длительного воздействия на печень лекарств, алкоголя, что может привести в конечном итоге к формированию фиброза, а затем и цирроза печени [4; 8]. С другой стороны, возможно и нужно диагностировать проявления лекарственного (медикаментозного) гепатита и хронического алкогольного (токсического) гепатита. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Наиболее частыми причинами развития цирроза печени признаются хроническая интоксикация алкоголем (по разным данным, от 40–50 % до 70–80 %) и вирусные гепатиты *B*, *C* и *D* (30–40 %) [9]. Важнейшие этапы в возникновении алкогольного цирроза печени – острый алкогольный гепатит и жировая дистрофия печени с фиброзом и мезенхимальной реакцией. Особенно тяжелым течением отличаются алкоголь-вирусные ЦП с быстро прогрессирующей динамикой заболевания. Они же наиболее часто трансформируются в гепатоцеллюлярную карциному [10]. Существенно реже в развитии цирроза печени играют роль болезни желчных путей (внутри- и внепеченочных), застойная недостаточность сердца, различные химические и лекарственные интоксикации. Редкие формы цирроза печени связаны с генетическими факторами, приводящими к нарушению обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность *a1*-трипсина), и окклюзионными процессами в системе воротной вены (флебопортальный цирроз) [2; 4]. Неясной остается причина первичного билиарного цирроза печени.

Приблизительно у 10–35 % больных этиологию цирроза установить не удастся. Такие наблюдения относят к криптогенным циррозам, причины которых пока неизвестны. Проблема приобретает особое значение и актуальность, если учесть, что в этиологии цирроза печени большое значение имеет и различные токсико-инфекционные воздействия на организм, в том числе и кишечного происхождения [7; 12].

Цель исследования

Определить значение токсико-инфекционных заболеваний кишечника в развитии гепатита и цирроза печени у экспериментальных животных.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были поставлены на 162 белых крысах и 45 морских свинках. Поражения печени вызывали на двух моделях гепатитов и циррозов печени. Проводили патоморфологические исследования печени и ряд биохимических показателей белкового, углеводного и жирового обменов и ферментных систем крови и ткани печени, а также Т- и В-системы иммунитета.

Результаты и обсуждение

Выбор двух моделей гепатитов и циррозов печени, вызванных введением гепатотоксического алкалоида – гелиотрина и дизентерийного токсина, который представляет собой убитую, высушенную культуру бацилл Шига, являющиеся полноценным антигеном.

Модель гелиотринного поражения печени, воспроизводимая в эксперименте создаёт модель поражения печени, которая по своим морфологическим и функциональным показателям наиболее близко воссоздаёт картину нарушения печени при вирусном гепатите Боткина.

Выбор этой модели определяется главным образом ещё двумя факторами, во-первых, алкалоиды сорняка гелиотрина опушено-плодного в недалеком прошлом служили причиной своеобразного поражения печени у людей, которое впоследствии нередко приводило к циррозу. Во-вторых, по единодушному мнению всех экспериментаторов, использовавших эту модель, хроническая интоксикация крыс гелиотрином воспроизводит все этапы развития постнекротического цирроза у человека, приводя в конечном итоге к типичной для цирроза трансформации структуры печени. Имеются данные, что даже одно-двукратное внутрибрюшинное введение алкалоида приводит в отдаленные сроки к циррозу печени различной степени [3].

К этой группе можно отнести патологию печени, вызванную различными химическими веществами. Их можно разделить на две группы: искусственного и природного происхождения. К токсическим веществам искусственного происхождения относятся промышленные, сельскохозяйственные, бытовые; сюда же относятся и лекарственные средства. Природные: растительного, животного, микробного, грибкового происхождения. Тяжесть токсического гепатита зависит от множества факторов:

1. Тропности вещества к ткани печени. Любое химическое соединение может вызвать токсическое поражение печени. Клиника острого или хронического поражения зависит от того на сколько поражены другие органы и системы. Нередко токсическое поражение печени может маскироваться или вовсе не учитываться в зависимости от степени поражения критического органа.

2. Степень токсичности вещества и его дозы, скорости поступления в организм.

3. Путь проникновения в организм (ингаляционно, перкутатно, энтерально, парентерально).

4. Состояние организма (предшествующие интоксикации, возрастные особенности, сопутствующая патология, степень фиброза, состояние ферментных систем, расовая принадлежность, сенсбилизация к веществу.)

Поражения могут протекать с клиникой острого и хронического гепатита.

Диагностика поражений основывается на выявлении связи контакта химического вещества и началом заболевания. И при острых токсических гепатитах трудностей не представляет.

Хроническое поражение печени происходит при длительном поступлении веществ в небольших количествах. В этом случае поражение носит субклинический характер, или маскируется клиническими проявлениями другого заболевания. Первые клинические признаки нередко появляются на стадии цирроза печени.

Механизм действия препаратов на печень не одинаков: одни лекарственные средства могут быть антигенами; другие, являясь химически активными веществами, вступают во взаимосвязь с белками и превращаются из гаптенных в полноценные антигены; некоторые вещества могут служить протоплазматическими ядами. Таким образом, одни препараты имеют прямое гепатотоксическое действие, другие – опосредованное.

Метаболизм лекарственных средств осуществляется в две стадии.

I стадия печеночной биотрансформации – метаболиты лекарств более гепатотоксичны, чем сами препараты. Биотрансформация осуществляется благодаря окислительным процессам, которые связаны с микросомальной фракцией цитохрома P450 и ферментами митохондрий.

II стадия печеночной биотрансформации – связывание метаболитов лекарственных средств I фазы с разнообразными субстратами (глутатионом, сульфатом, глюкуроонидами), которые их обезвреживают. Образованные соединения выводятся с желчью и мочой.

Острые лекарственные повреждения печени могут протекать как чистые гепатитоподобные формы, а также в виде холестатического варианта заболевания и их сочетания. В большинстве случаев безжелтушного варианта лекарственный гепатит протекает бессимптомно.

Нами были проведены специальные исследования динамики проявлений гелиотринного поражения печени после прекращения интоксикации. Гелиотрин вводили подкожно в виде 1 % нейтрального раствора. В течение первого месяца алкалоид инъекировали 1 раз в неделю из расчета 10 мг/100 г массы крысы (1 инъекция), 8 мг/100 г массы. В дальнейшем гелиотрин вводили в дозе 5 мг/100 г массы. После двухмесячной интоксикации делали перерыв 2–4 недели (в зависимости от состояния крысы и динамики массы тела), а затем продолжали отравление по 5–3 мг/100 г массы 1 раз в 7–14 дней.

В большинстве случаев в течение первых двух месяцев наблюдались явления дистрофии паренхимы печени, через 3–4 месяца определялся хронический гепатит, а спустя 5 месяцев и более – цирроз печени. Из 26 животных, которым после различных сроков отравления была проделана контрольная биопсия печени и прекращено введение алкалоида, у 19 через разные промежутки времени выявлено прогрессирование процесса. Спустя 8,5 месяца после прекращения введения алкалоида клинически и гистологически установлен активный цирроз печени смешанного типа.

Следовательно, гелиотринная модель цирроза обладает одним из характерных проявлений такого рода заболеваний у людей – прогрессирование болезни спустя длительное время после прекращения действия этиологического фактора. Дальнейшее изучение иммунопатологии этого состояния подтвердило участие аутоиммунных механизмов в развитии гелиотринного гепатита и цирроза печени.

Вторая модель – поражения печени, вызванные введением животным дизентерийного токсина – создаёт модель инфекционно-аллергического гепатита и цирроза печени. При выборе этой модели исходили из того, что поражение печени, включая и цирроз, может развиваться вследствие различных токсико-инфекционных воздействий на организм, в том числе кишечного происхождения, которые могут играть как самостоятельное, первичное значение в развитии поражения печени, так и быть сопутствующим дополнительным фактором, усугубляющим его поражение.

Эта проблема региональной патологии Средней Азии, в частности Узбекистана, где инфекционно-аллергические и токсические гепатиты и циррозы занимают одно из центральных мест. Однако точных клинических данных в пользу этого предположения и прямых экспериментальных доказательств его не имеется.

Нами были проведены экспериментальные исследования с хронической интоксикацией животных дизентерийным токсином. Опыты были проведены на 162 крысах-самцах, весом 180–220 г. Токсин вводили в дозе 0,0005 на крысу в объеме 1 мл физиологического раствора, внутривенно в течение двух месяцев 1 раз в 10 дней. Затем дозу дизентерийного токсина уменьшали вдвое – до 0,00025, но вводили каждые 15 дней в течение ещё двух месяцев. Общая продолжительность

применения токсина была 4 месяца. В связи с начавшейся гибелью животных (62–125 день опыта) применение дизентерийного токсина было отменено на 120 день опыта. У животных под влиянием применения дизентерийного токсина уже на 65-й день отмечались тяжелые поражения печеночной ткани. На фоне выраженных расстройств кровообращения у части животных встречались очаги некроза печеночных долек, чаще вокруг центральных вен, и значительное лимфоидно-гистеоцитарная инфильтрация (что можно расценить как признак замедленной гиперчувствительности), дистрофия протоплазмы печеночных клеток с пикнотичными или гипертрофированными ядрами.

В дальнейшем у животных был обнаружен типичный цирротический процесс с нарушением дольковой структуры, наличием узлов регенерации, внутридольковым разрастанием соединительной ткани и отшнуровыванием группы и даже единичных гепатоцитов.

У другой части животных отмечалась лишь выраженная дистрофия протоплазмы без регенеративных и воспалительных явлений.

Наряду с патоморфологическими изменениями печени, наблюдался ряд биохимических изменений белкового, углеводного, жирового обменов и ферментных систем в крови и ткани печени, а также изменения Т- и В-системы иммунитета, свидетельствующие о функциональных сдвигах, характерных для хронических гепатитов и циррозов печени.

Таким образом, полученные результаты исследования являются убедительным экспериментальным доказательством роли токсико-инфекционных поражений кишечника в этиологии гепатитов и циррозов печени.

Изучение антигенных превращений растворимых белков печени при её поражении проведено методами анафилактики с десенси-

билизацией по Л. А. Зильберу и иммунопреципитации в агаре. Морские свинки сенсibilизированные экстрактами печени крыс с гелиотринным циррозом и десенсибилизированные экстрактами печени интактных крыс той же породы «Вистер», реагировали анафилактическим шоком различной степени на разрешающее введение экстрактов цирротически измененной печени. Вместе с тем, десенсибилизация экстрактами цирротической печени свинок, сенсibilизированных экстрактами печени здоровых крыс не снимало повышенной чувствительности к экстрактам печени нормальных животных. Следовательно, в печени крыс с гелиотринным циррозом появляются антигены, отсутствующие в здоровой ткани, и исчезают некоторые из нормальных антигенных компонентов.

Для выяснения вопроса о том, насколько выявленные изменения специфичны для хронического поражения печени, сравнивали антигенные свойства печени интактных крыс, печени крыс с острым гелиотринным поражением и цирротически измененной печени. Предварительно было установлено что при остром отравлении крыс гелиотрином, в печени появляются новые антигены, в то время как исчезновения нормальных не происходит. Оказалось, что экстракт печени цирротической крысы не снимает сенсibilизации морской свинки к экстракту печени крыс с острым поражением так же как не снимает её и экстракт нормальной печеночной ткани.

Следовательно, в цирротически измененной печени имеются антигены, отсутствующие в норме и при остром поражении печени, а при остром отравлении гелиотрином в печени есть антигены, которые нормальная ткань утрачивает в процессе развития цирроза.

Выводы

Таким образом, полученные результаты исследования являются убедительным экспериментальным доказательством роли аутоиммунных механизмов в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени. Формирование цирроза печени происходит в течение многих месяцев или лет. За это время меняется генный аппарат гепатоцитов и создаются поколения патологически измененных клеток. Этот процесс в печени можно охарактеризовать, как иммуновоспалительный. Важнейший фактор в генезе цирроза печени – повреждение

(некроз) гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием, а также аутоиммунными процессами. Сенсibilизация иммунных клеток к собственным тканям организма – важный фактор патогенеза и при циррозе, развивающемся у больных вирусными гепатитами В, С и D. Основной мишенью аутоиммунной реакции представляется здесь печеночный липопротеид. Также важна роль токсико-инфекционных поражений кишечника в этиологии гепатитов и циррозов печени, определяющими региональную краевую патологию Узбекистана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Rasmussen H. H., Fallingborg J. F., Mortensen P. B. et al.** Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32(6). – P. 604–610.
2. **Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О.** Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 3. – С. 20–27.
3. **Буеверов А. О., Ешану В. С.** Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 7–15.
4. **Григорьев П. Я.** Жировой гепатоз: диагностика, лечение и профилактика // Рос. мед. журнал. 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 30–31.
5. **Дислипидопротемидемии** [электронный ресурс] // Лечащий врач. – 1999. – № 7. – URL: <http://www.lvrach.ru/1999/07/4527961/>
6. **Ивашкин В. Т.** Болезни печени и желчных путей. – М.: Медицина. – 2002. – 370 с.
7. **Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.** Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М., 2001. – 458 с.
8. **Калинин А. В.** Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 4. – С. 8–14.
9. **Пинцани М.** Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 5. – С. 4–9.
10. **Скворцова З. С., Скворцов В. В., Мязин Р. Г.** и др. Печеночно-клеточная недостаточность // Гепатология. – 2003. – № 5. – С. 26–34.
11. **Скрышник И. Н.** Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины // Здоровье Украины. – 2009. № 7. – С. 36–37.
12. **Шерлок Ш., Дули Дж.** Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

DOI: [10.15293/2226-3365.1501.08](https://doi.org/10.15293/2226-3365.1501.08)

Alimova Lola Abdurahmonovna, Senior Lecturer of Department of Pathological Physiology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: lola_alimova1933@mail.ru

Begmanov Sattor Amanovich, Senior lecturer of Department of Pathological Physiology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: sattar_begmanov@mail.ru

Nigmatov Nasir Nigmatovich, Senior Lecturer of Department of Pathological Physiology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

Abidova Nilufar Asatullaevna, Assistant of Department of Pathological Physiology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: nilufar_abidova72@mail.ru

SOME ASPECTS OF INFECTIOUS-ALLERGIC AND TOXIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS

Abstract

Experimental studies have been put on white rats and guinea pigs. Liver injury induced by two models hepatitis and liver cirrhosis, administration of hepatotoxic alkaloid – heliotrin and dysentery toxin, which is a dead, dried culture of Shiga bacilli.

When administered heliotrin and dysentery toxin observed severe damage liver tissue. On the background of circulatory disturbances expressed some of the animals met foci of necrosis of the liver lobules, often around the central veins, and significant lymphocytic infiltration hysteocitar that could be interpreted as a sign of delayed hypersensitivity.

Along with pathologic changes of the liver changes were observed T and B cell population, demonstrating functional changes characteristic of chronic hepatitis and liver cirrhosis. The most important factor in the genesis of liver cirrhosis – damage (necrosis) of hepatocytes caused by a direct toxic effect, as well as autoimmune processes. Sensitization of immune to the body's own tissues – an important factor in the pathogenesis and cirrhosis develops in patients with viral hepatitis B, C and D.

Keywords

liver, autoimmune destruction, hepatitis, cirrhosis

REFERENCES

1. Rasmussen H. H., Fallingborg J. F., Mortensen P. B. et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997, vol. 32 (6), pp. 604–610.
2. Bogomolov P. O. Shulpekova Y. O. Nonalcoholic fatty liver disease: hepatic steatosis and NASH. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2004, no. 3, pp. 20–27. (In Russian)
3. Buyeverov A. O., Esanu V. S. Progress in the study of autoimmune hepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2006, no. 4, pp. 7–15. (In Russian)

4. Grigoriev P. Ya. Fatty hepatitis: diagnosis, treatment and prevention of the text. *Russ. Medical Journal*. 2002. no. 1. pp. 30-31. (In Russian)
5. Dislipoproteidemy. *The attending physician*. 1999, no. 7. (In Russian) Available at: <http://www.lvrach.ru/1999/07/4527961/>
6. Ivashkin, VT Diseases of the liver and biliary tract. Moscow, Medicine Publ., 2002. 370 p. (In Russian)
7. Ivashkin V. T., Komarov F. I., Rapoport S. I. *Quick Guide to gastroenterology*. Moscow, 2001, 458 p. (In Russian)
8. Kalinin A. V. Pathogenesis, clinical picture and treatment of alcoholic liver disease. *Clinical Perspectives in Gastroenterology, Hepatology*. 2001, no. 4, pp. 8–14. (In Russian)
9. Pintsani M. Evolution of hepatic fibrosis: from hepatitis to cirrhosis. *Russ. Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002. no. 5. pp. 4–9. (In Russian)
10. Skvortsova Z. P., Skvortsov V., Myazin R. G. et al. Hepatocellular insufficiency. *Hepatology*. 2003. no. 5. pp. 26–34. (In Russian)
11. Skrypnik I. N. Problem hepatotoxicity antimicrobials in terms of modern medicine. *Health of Ukraine*, 2009, no. 7, pp. 36–37. (In Ukrainian)
12. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. Praktical guide. Moscow, GEOTAR Medicine Publ., 1999, 864 p. (In Russian)