

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Д.Н. МАЯНСКИЙ — К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

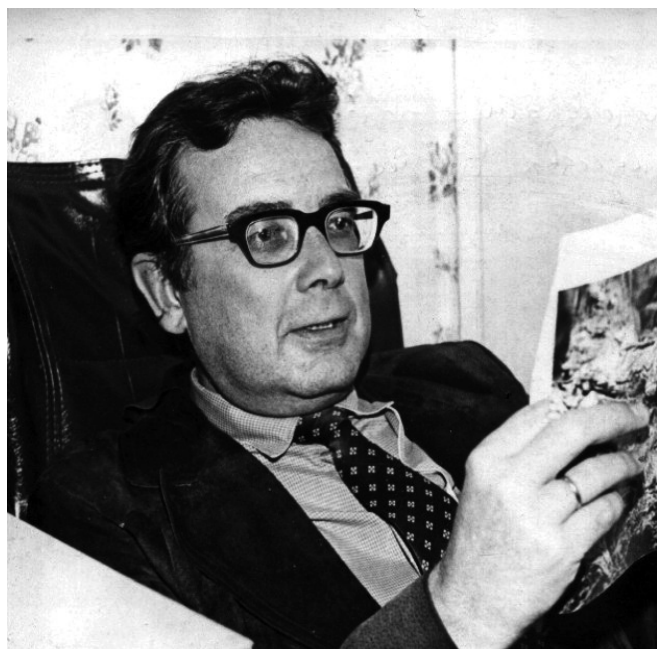
УДК 616.36-004

Цирроз печени глазами патофизиолога

D.N. MAYANSKY — TO 75-TH BIRTHDAY

Liver cirrhosis — view of pathophysiologist

В этом году исполнилось бы 75 лет Маянскому Д.Н. — выпускнику Казанского государственного медицинского института



МАЯНСКИЙ ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ
(28.05.1937 — 26.11.1997 гг.) —
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель наук РФ.

Родился в 1937 г. в г. Казани. С 1960 г. и до 1973 г. работал в стенах Казанского государственного медицинского института на кафедре патофизиологии, где защитил докторскую диссертацию на тему «Реакция трансплантата против хозяина при переносе ксено-, алло- и полуаллогенных клеток». С 1973 г. руководил лабораторией патофизиологии НИИ общей патологии и экологии человека (ранее Институт клинической и экспериментальной медицины) СО РАМН СССР в г. Новосибирске.

Под руководством Д.Н.Маянского фундаментальные исследования велись в русле клеточной биологии и патологии. Главным объектом изучения все эти годы оставался макрофаг. В ходе многолетних исследований получены приоритетные для современной мировой медицинской науки факты по индукции репаративной регенерации, воспаления и его обострений, механизмов фиброгенеза. Впервые было показано, что:

а) репаративная регенерация печени запускается через систему печеночных макрофагов-резидентов (клеток Купфера);
б) острый стресс ведет к сложным фазовым перестройкам системы мононуклеарных фагоцитов с серией вторичных осложнений;

в) макрофаги очагов воспаления сенсibiliзируются к эндотоксину, который выступает в качестве основного триггера обострений хронического воспаления. Эти экспериментальные наблюдения легли в основу концепции о фагоцитарной аллергии как новой форме гиперчувствительности, до сих пор не включенной в число официальных вариантов аллергии и в то же время доминирующей в инфекционной патологии.

Д.Н. Маянский — создатель широко известной в России и за рубежом школы ученых по проблемам воспаления — автор более 300 научных работ, в том числе ряда монографий («Трансплантационная болезнь», 1978; «Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов», 1981; «Аллергия», 1981; «Очерки о нейтрофиле и макрофаге», 1983 и 1989; «Часовые здоровья», 1987; «Хроническое воспаление», 1991; «Новые рубежи гепатологии», 1992; «Лекции по клинической патологии», 1997, 2008). За монографию «Очерки о нейтрофиле и макрофаге» удостоен премии АМН им. А.А.Богомольца. Многие его статьи переведены на английский язык и опубликованы в крупнейших международных изданиях.

Ниже приводится небольшой фрагмент из монографии «Лекции по клинической патологии», 1997 г.



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ГЛАЗАМИ ПАТОФИЗИОЛОГА

В самом общем плане воспалительные болезни печени можно разделить на две большие группы. В первую входят все те заболевания, в основе которых лежит воспаление в ответ на прямое повреждение печени. Прямое повреждение гепатоцитов вызывают гепатотропные яды, лекарства и вирусы, а также гипоксия. В наиболее резкой форме с пагубным действием гипоксии сталкиваются при реперфузии ишемизированной печени. Во вторую группу входят те воспалительные болезни печени, которые возникают не от прямого повреждения гепатоцитов, а от сложных реактивных преобразований печеночной ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС), дающих толчок воспалительной инфильтрации печени. К числу таких форм относятся многие инфекционно-аллергические заболевания, в основе которых лежат диффузные или очаговые мононуклеарные инфильтраты печени. Исходом всех этих воспалительных процессов является фиброз с превращением ткани печени в аномальные узелки.

Толчком к такой трансформации органа служат:

- а) непрерывный некроз паренхимных клеток, который инициирует и поддерживает хроническое воспаление,
- б) перманентная регенерация печеночных клеток,
- в) несбалансированный фиброгенез, д) нарушение архитектоники долек с образованием псевдодоек по всей печени.

Фиброз включает в себя не только отложение коллагена, но и сложные преобразования всего внеклеточного матрикса (ВКМ) соединительной ткани печени, в состав которого, как известно, входят не только коллаген(ы) 1, 3, 4, 5, 6, но и специфические гликопротеины, протео- и гликозаминогликаны.

Клинические проявления цирроза печени связаны с отложением фиброзной ткани вдоль синусоидов. Это нарушает диффузию питательных веществ из сосудов в клетки печени. В результате вступает в действие «порочный круг»: гепатоциты без питания гибнут, тем самым поддерживая фиброгенез, что, в свою очередь, еще больше нарушает трофику гепатоцитов.

В клинике принято различать следующие формы циррозов печени:

- 1) алкогольный, 2) криптогенный, поствирусный или постнекротический, 3) билиарный, 4) кардиальный, 5) наследственный, 6) прочие.

При *алкогольном циррозе* печень прорастает тонкими тяжкими фиброзной ткани. Это сопровождается унифицированной потерей печеночных клеток, развитием небольших узелков регенерации. Алкогольный цирроз — одно из наиболее тяжелых последствий хронического злоупотребления алкоголем. Он обычно встречается в сочетании с такими вариантами повреждения, как алкогольное ожирение печени и алкогольный гепатит.

Постнекротический цирроз (синонимы: поствирусный, постгепатитный) — типичный финал многих далеко зашедших повреждений печени. Морфологически он характеризуется

- а) большой потерей печеночных клеок;
- б) коллапсом стромы с разрастанием фиброзной ткани в виде широких полос, в которые нередко заключено то, что осталось от печеночных триад; в) неравномерно расположенными узелками регенерации гепатоцитов, которые варьируют в размерах от микроскопических до нескольких сантиметров в диаметре.

Билиарный цирроз развивается при повреждении или длительной обструкции внутри или внепеченочных желчных протоков. Для него характерны нарушение экскреции желчи, деструкция печеночной паренхимы и прогрессирующий фиброз. Первичный билиарный цирроз сопровождается хроническим воспалением и фиброзной облитерацией внутрипеченочных желчных канальцев. Вторичный билиарный цирроз развивается в результате продолжительной обструкции более крупных внепеченочных протоков.

Кардиальный цирроз развивается при тяжелой недостаточности правого сердца.

При всех формах цирроза уменьшение функционирующей массы печеночных клеток ведет к желтухе, диспротеинемиям и другим метаболическим расстройствам. Фиброз и деформация сосудистого русла печени ведут к портальной гипертензии и ее последствиям — варикозному расширению вен желудка, пищевода, кровотечению из расширенных вен, спленомегалии. В финале развивается асцит, гепаторенальный синдром и энцефалопатия.

Ведущую роль в развитии цирроза печени играют особые синусоидные клетки, или клетки Ито (по имени автора, впервые описавшего их в начале 1950-х годов), или жиронакапливающие клетки (синонимы: липоциты, звездчатые клетки, перипиты, липофаги). Любопытно, что в разгаре воспалительной инфильтрации клетки Ито начинают вырабатывать коллаген и другие компоненты ВКМ. При этом они теряют липидные гранулы и превращаются в миофибробласты. Этот переход можно затормозить (по крайней мере, *in vitro*) витамином А. Между содержанием витамина А в клетке Ито и ее способностью синтезировать коллаген существует обратная зависимость.

Несмотря на то, что клетки Ито начинают активно синтезировать коллаген уже с первых шагов воспаления, его активный синтез до поры до времени (иногда очень долго) уравновешивается не менее активным его разрушением коллагеназой и другими ферментами воспалительных клеток, прежде всего макрофагов. В целом создается сложная противоречивая ситуация, из которой пока не видно выхода: с одной стороны воспалительные клетки инфильтрата ускоряют пролиферацию и превращение клеток Ито в миофибробласты, т.е. создают базу для фиброза, а с другой, те же воспалительные клетки, впрочем, как и часть клеток Ито, принимаются за разрушение преформированного (созданного) коллагена. Фиброгенные функции клеток Ито усиливаются под действием таких продуктов воспалительных клеток, как ростовой фактор тромбоцитов — PDGF (*platelet-derived growth factor*) и, особенно, фактор трансформации роста (*transforming growth factor*), или TGF-β. Надо сказать, что многие из этих регуляторов вырабатывают и сами клетки Ито. Тем самым они в определенных условиях (например, при *алкогольном фиброзе*) могут пролиферировать и дифференцироваться в миофибробласты независимо от чьей-либо помощи (напрашивается сравнение с клетками опухолей!).

Вместе с тем, воспалительные клетки не только однозначно усиливают фиброгенные функции клеток Ито, но и затормаживают их. К числу негативных регуляторов клеток Ито можно отнести такие продукты воспалительных клеток, как простагландины E1 или E2 (PGE1/E2) или простаглицлин. Это побуждает даже использовать эти простаноиды для лечения циррозов печени. К сожалению, такое лечение чаще всего малоэффективно, так как вводимые простаноиды быстро разрушаются (при однократном прохождении крови через легкие — на 90%). Чтобы обойти это препятствие, пытаются их вводить непрерывно, капельным способом, либо применять их синтетические аналоги, более устойчивые к разрушению в организме.



Подходы к лечению

Сразу заметим, что в распоряжении клинициста очень мало способов эффективного лечения цирроза печени. В принципе фиброз печени можно затормозить препаратами:

- а) защищающими клетки от повреждения,
- б) сдерживающими синтез, рилизинг и отложение компонентов ВКМ,
- в) расщепляющими преформированный ВКМ.

Для защиты печеночных клеток от некроза могут быть использованы антиоксиданты (глутатион, супероксиддисмутаза, альфа-токоферол, цистеин, деферроксамин), ингибиторы протеиназ и мембранопротекторы.

Можно ожидать, что образование ВКМ будут тормозить препараты, сдерживающие синтез компонентов матрикса на уровне транскрипции или трансляции. К ним можно отнести:

- а) ретиноиды (витамин А и его производные);
- б) N- и C-концевые пептиды коллагена, тормозящие транскрипцию коллаген-специфической мРНК;
- в) ингибиторы пролил-4-гидроксилазы, одного из ключевых ферментов, отвечающих за синтез коллагена;
- г) аналоги пролина;
- д) ингибиторы лизил-гидроксилазы, нарушающие образование тройной спирали из первичных цепей коллагена.

Отложение фиброзной ткани можно также затормозить, если помешать посттрансляционной «доводке» коллагена до его зрелой формы. С этой целью можно применить препараты, тормозящие поперечное связывание коллагеновых волокон и ускоряющие их деградацию, наподобие латирогенов (бета-аминопропионитрила, бета-бромэтиламина, 2-хлорэтиламина) или D-пеницилламина.

Наконец, можно пойти по пути использования препаратов активирующих коллагеназу. К ним относятся Zn^{2+} -содержащие вещества, алкалоиды — цитохалазин В или колхицин. Многие из препаратов этого ряда, однако, высоко токсичны, что препятствует их применению, особенно при циррозах, когда детоксикационная функция печени стойко нарушена. В этом смысле более перспективны лимфокины типа интерферон- γ (ИФН- γ) или интерлейкин-2 (ИЛ-2), усиливающие коллагенолитическую активность макрофагов и фибробластов в зоне фиброза.

У всех методов, сводящихся к «лобовой атаке» на коллаген, есть один существенный недостаток: форсируя разрушение ВКМ, мы сплошь и рядом создаем угрозу вторичного разрастания соединительной ткани в том же участке и с еще большими потерями для организма. Можно сказать, что «патологический гомеостаз» в конечном итоге берет свое. Все это сдерживает возможности лечения индукторами коллагеназ, равно как и препаратами с коллагенолитической активностью: хороший эффект в начале лечения нередко омрачается вторичной гиперпродукцией соединительной ткани и новыми проблемами для больного и врача.

Нетрудно заметить, что подходы, о которых мы упоминали, сфокусированы на печени. Вместе с тем нужно учитывать, что особенности фиброгенеза, ведущие к циррозу, связаны не только с внутри-, но и внепеченочными механизмами. Последние, в значительной мере, связаны с системой гемопоэза. По данным нашей лаборатории, прогрессирующий фиброз печени сопровождается ареактивностью костного мозга. С одной стороны, в костном мозге образуется меньше моноцитов, а с другой — моноциты слабы в функциональном отношении. Эта слабость среди многого проявляется в том, что они плохо синтезируют коллагеназу, которая является основным фактором сдерживания фиброза.

Поэтому при комплексном лечении цирроза печени нужно пытаться, во-первых, всеми возможными способами «растормозить» гемопоэз, который практически всегда подавлен у этих больных, и, во-вторых, стимулировать антифибротические функции макрофагов и фибробластов, вводя дериваты ЛПС.

К мерам, стимулирующим гемопоэз, можно отнести дозированную кровопотерю (вспомним мудрых врачей прошлого!). С той же целью вводят гемопоэтины, к которым, относятся рекомбинантные формы колониестимулирующих факторов (запускающих пролиферацию клонов кроветворных клеток).

Следующая стратегия лечения фиброзов основана на применении препаратов, укрепляющих печеночную РЭС, которая при циррозе дает сбой и начинает пропускать эндотоксин в системную циркуляцию. Нарастающая эндотоксемия может серьезно ухудшить состояние больного, вызывая коагулопатию, гемолиз, гепаторенальный синдром и другие полиорганные расстройства, столь характерные для печеночного цирроза. Для стимуляции РЭС можно провести сеанс аутогемотерапии, ввести плазму, ее криопреципитат или фибронектин в чистом виде.

Помимо стимуляции РЭС, для предупреждения эндотоксемии необходимо:

- а) подавить микрофлору, продуцирующую эндотоксин в толстом кишечнике;
- б) уменьшить адсорбцию эндотоксина из просвета кишечника (желчегонные препараты; таурин и другие производные желчных кислот);
- в) обезвредить эндотоксин, попавший в системную циркуляцию, для чего ввести гамма-глобулин, фибронектин или криопреципитат плазмы.

Все эти стратегии ни в коей мере не отменяют традиционного ведения больных с циррозами печени, которое предусматривает лечебное питание, введение глюкозы, витаминотерапию, и, наконец, хирургическую коррекцию по жизненным показаниям.

Итак, воспаление и последующий фиброз печени развивается по тому же сценарию, что и в других органах. Фиброз зарождается в недрах стойкой воспалительной инфильтрации органа. Остается выяснить, что вызывает переход сбалансированного фиброза, когда одновременно усилены синтез и распад коллагена и других компонентов ВКМ, в несбалансированный, когда синтез начинает преобладать над распадом.

Для лучшей профилактики и лечения воспалительных и опухолевых заболеваний печени необходимо научиться оценивать и корректировать функции РЭС в клинике. Это сложная задача. Природа «запрятала» РЭС в глубины тела, так что обычными методами до нее не добраться. Вместе с тем к этому надо стремиться, так как управление функциями РЭС позволит резко повысить эффективность общепринятого и нетрадиционного лечения широкого круга заболеваний печени.

В этой лекции мы постарались представить в самом общем виде современные трактовки цирроза печени. В ряде случаев они расходятся с традиционными. Вместе с тем понять патогенез гепатитов и циррозов печени нельзя без учета ключевой роли синусоидных клеток, того плацдарма, с которого начинается любой патологический процесс в печени. Именно здесь, в зоне печеночного синусоида формируется первичная ситуация, детерминирующая все последующие события, ведущие к воспалительной инфильтрации и фиброзу.

РЭС не только защищает печень от повреждения, но и нередко выступает в роли «затравщика» ее повреждения и воспаления. Тот или иной вариант во многом зависит от реактивности печеночной РЭС к эндотоксину грамотрицательной микрофлоры.

Чувствительность РЭС к эндотоксину возрастает на несколько порядков при любом варианте повреждения печени.

Эндотоксин может, с одной стороны, повышать защитные функции клеток Купфера, а с другой — делать их агрессивными. Под влиянием эндотоксина сенсibilизированные к нему клетки Купфера активируют эндотелий, который, в свою очередь, привлекает лейкоциты в зону реакции. Под влиянием того же эндотоксина лейкоциты приобретают высокую повреждающую силу. При участии продуктов деструкции идет подключение все новых и новых порций лейкоцитов к процессу, который нередко принимает персистирующий характер.

В связи с этим надо заметить, что клетка Купфера живет без замены долго, не менее трех месяцев. За столь длительный срок с ней может случиться всякое. В своей «многолетней жизни» она неизбежно и, вероятно, по нескольку раз меняет чувствительность к тому же эндотоксину. Из всех этих рас-

суждений врачу, пожалуй, важно усвоить хотя бы то, что клетки Купфера из поврежденной печени, как правило, более чувствительны к эндотоксину, чем те же клетки из нормальной печени. Это заставляет внимательнее относиться к эндотоксину, как к потенциальному усилителю деструкции печени при ее химическом, вирусном или ишемическом повреждении.

С учетом сказанного при лечении любого, но особенно тяжелого, гепатита необходимо принимать меры, предупреждающие адсорбцию эндотоксина из кишечника в кровь и его поступление в печень.

Толчком к циррозу печени чаще всего служит хронический гепатит. Главная проблема заключается в выяснении причин, по которым сбалансированный рост соединительной ткани в зоне хронического воспаления переходит в несбалансированный, сопровождающийся накоплением коллагена и других компонентов ВКМ.

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ

ВЕСТНИК Поволжья

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННОЕ ИЗДАНИЕ

www.mfvt.ru | mfvt@mfvt.ru

- официальная и нормативная информация
- новости медико-фармацевтического рынка (брифинги, симпозиумы, конференции, выставки)
- научно-практические материалы от ведущих специалистов в области медицины, обзоры конференций, круглых столов, съездов
- информационные данные от производителей и дистрибьютеров. Оптовые и розничные цены на медоборудование, изделия медицинского назначения и медикаменты

**420012, Казань, ул. Шапова, 26,
корп. Д, офис 200, а/я 142
многоканальный телефон (843) 267-60-96**

реклама

ОПЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ — ЗАЛОГ ВАШЕГО УСПЕХА!



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИММУНОЛОГИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ