

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

В.В. Чернявский

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме

В статье в наочной форме приведены материалы, подтверждающие универсальность воспалительного процесса, в том числе и при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Также представлены возможные терапевтические подходы лечения ХЗП, одним из которых патогенетически обоснована противовоспалительная терапия с помощью глицирризиновой кислоты (Фосфоглив®).

Ключевые слова

Хронический гепатит, лечение, глицирризиновая кислота, Фосфоглив®.

Актуальность вопроса

- Существует огромное количество гепатопротекторов
- В схемах лечения хронических заболеваний печени (ХЗП) мы можем наблюдать определенную схожесть и универсальность патогенетической терапии
- Это объяснимо основами патофизиологии, что и позволяет обосновать внедрение новых средств в схемы терапии ХЗП

Одним из основных универсальных патофизиологических процессов всех ХЗП является ВОСПАЛЕНИЕ

1

Ключевые характеристики типовых патологических процессов

Стереотипность – наличие характерных черт типового патологического процесса вне зависимости, в каком органе или ткани он происходит, какая причина его вызывает.

Универсальность – патологические процессы могут протекать в структуре различных нозологических единиц.

Относительный полиэтиологизм – относительность причинности пускового фактора патологического процесса (причинный фактор выполняет лишь пусковую, триггерную роль и не является постоянно действующим).

Аутохтонность – свойство патологического процесса саморазвиваться независимо от продолжения действия его причинного фактора.

Эквивифинальность – множественность различных молекулярных и клеточных механизмов реализации типового патологического процесса, приводящие к одинаковому пути его развития и разрешения.

Онтогенетическая динамика – эволюционное совершенствование механизмов регуляции и энергетической экономичности течения патологического процесса.

(И.И. Мечников, Б.Г. Режабек).

3

ВОСПАЛЕНИЕ – это защитный, комплексный, местный и общий типовой патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение (alteratio) клеточных структур организма или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях (exudatio и др.), направленных на устранение продуктов повреждения, а если возможно, то и агентов (раздражителей), а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению (proliferatio и др.) в зоне повреждения.

Физические повреждающие факторы:

- механическое воздействие
- термические воздействия
- изменение осмотического давления в клетке
- избыток свободных радикалов



Биологические:

- микроорганизмы
- цитотоксические иммуноглобулины
- цитотоксические клетки
- дефицит или избыток биологически активных веществ

Химические повреждающие факторы:

- соли тяжелых металлов
- цитотоксические в-ва
- лекарственные в-ва

2

Медиаторы воспаления

Клеточные – тучные клетки, базофилы и эозинофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, клетки APUD-системы и др.:

- биогенные амины,
- окисленные липиды, образующиеся при повреждении клеток и тканей и сами являющиеся источником тканевых медиаторов воспаления;
- медленно реагирующая субстанция анафилаксии (увеличивает сосудистую проницаемость)
- эозинофильный хемотаксический фактор А
- фактор активации тромбоцитов;
- простагландины.
- ФНО-α, γ-интерферон
- интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8),

Плазменные – брадикинин и калликреин, фактор Хагемана, система комплемента (C3b и C5b), реактанты острой фазы, Т-кининоген.

4

Хронические заболевания печени – продуктивное интерстициальное воспаление

Пролиферативное (продуктивное) воспаление — формируется защитный барьер с преобладанием пролиферации клеточных и тканевых элементов. Альтеративные и экссудативные изменения отступают на второй план. В результате процесса пролиферации клеток формируются очаговые или диффузные клеточные инфильтраты. Они могут быть полиморфно-клеточными, лимфоцитарно-моноцитарными, макрофагальными, плазмноклеточными, эпителиоидно-клеточными, гигантоклеточными и др.

Межуточное (интерстициальное) воспаление — защитная реакция организма, проявляющаяся в виде образования клеточного инфильтрата в строме паренхиматозного органа.

- Инфильтрат может состоять их гистиоцитов, моноцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, лаброцитов, единичных нейтрофилов, эозинофилов.
- Последующее развитие межуточного воспаления приводит к формированию зрелой волокнистой соединительной ткани — развивается склероз.

5

Варианты атипичных проявлений аутоиммунного гепатита*

Перекрестные синдромы

- АИГ/ПБЦ
- АИГ/ПКС
- АИГ/АИХ
- АИГ/гепатит С

Неклассифицируемые заболевания

- АИХ (АМА-негативный ПБЦ)
- Криптогенный гепатит

Изменение диагноза

- ПБЦ → АИГ
- АИГ → ПКС



* Синонимы – «две болезни одной печени», оверлап-синдром.

8

В 1975 г. D.P. Stevens и I.R. Mackai в группу иммуноопосредованных болезней печени включили:

I. Хронический аутоиммунный гепатит (АИГ):

- 1) аутоиммунный (люпоидный);
- 2) обусловленный HBV;
- 3) лекарственный;
- 4) криптогенный.

II. Первичный билиарный цирроз.

III. Криптогенный цирроз печени.

В настоящее время известна роль иммунного компонента и при других ХЗП, в частности, вирусных гепатитах, токсических (в том числе, алкогольном, лекарственном) повреждениях печени.

6

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	баллы
1. Пол: женский	+2
мужской	0
2. Соотношение активности щелочной фосфатазы и АЛТ:	
>3	-2
<3	+2
3. Концентрация γ-глобулинов или IgG:	
Выше нормы более чем в 2 раза	+3
Выше нормы в 1,5-2 раза	+2
Выше нормы до 1,5 раза	+1
Ниже нормы	0
4. Титр АНА, SMA или анти-LKM-1:	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
5. Наличие АМА:	
да	-2
нет	0
6. Наличие HBsAg, анти-HAV IgM	-3
7. Наличие РНК HCV или др. вирусов	-3
8. Наличие анти HCV по данным рекомбинантного иммуноблоттинга	-2
9. Все указанные анализы (6,7,8) негативные	+3
Сумма 1:	<hr/>

9

Верификация АИГ

ANA – антинуклеарные антитела
 SMA – антитела к гладкой мускулатуре
 LKM – печень-почки микросомальные антитела
 LP/SLA – антитела к растворимому печеночному антигену
 LC – печень-специфические антитела
 ASGPR – антитела к асиаологликопротеиновым рецепторам

7

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	баллы
10. Сопутствующие иммунные заболевания	+1
11. Применение гепатотоксичных препаратов:	
да	-2
нет	+1
12. Гемотрансфузии в анамнезе:	
да	-2
нет	+1
13. Употребление алкоголя:	
мужчины <35 г, женщины <25 г в день	+2
мужчины 35-50 г, женщины 25-40 г в день	0
мужчины 50-80 г, женщины 40-60 г в день	-1
мужчины >80 г, женщины >60 г в день	-2
14. Гистологические признаки:	
лобулярный гепатит-мостовидные некрозы	+3
только ступенчатые некрозы	+2
розетки	+1
плазматические клетки	+1
поражение желчных протоков	-1
другие признаки	-3
15. Наличие антигенов HLA B8-DR3 или DR4	+1
16. Ответ на лечение кортикостероидами:	
полный	+2
частичный	0
отсутствие	-2
обострение	-3
Сумма 2:	<hr/>

10

Балльная система диагностики АИГ

Сумма баллов, определяющая диагноз

Диагноз баллы

Общая сумма баллов: _____

До лечения:
определенный >15
вероятный 10-15

После лечения:
определенный >17
вероятный 12-17

11

Лекарственный гепатит

- Известно более 300 лекарств и около 6 млн химических веществ с доказанной гепатотоксичностью.
- 50% случаев острой печеночной недостаточности ассоциированы с острым лекарственным поражением печени.
- Медикаментозные гепатиты – 5% от общего количества.
- Облигатные токсины (мускарин, хлороформ) вызывают гепатит в средних дозах и повреждение усугубляется с повышением дозы (внутренняя гепатотоксичность).
- Действие факультативных – не зависит от дозы и обусловлено идиосинক্রазией (иммунный механизм) – аминазин, изониазид, контрацептивы, метилдопа, хлортиазид, противоопухольевые.

S. Sullivan, M. Lisker-Melman, 2007

14

Лечение АИГ

1. Монотерапия преднизолоном

- начальная доза: 1 мг/кг веса в течение недели или до снижения активности трансаминаз либо – 40 мг/сут (1-я неделя) – 30 мг/сут (2-3-я неделя) – 20 мг/сут с последующим снижением дозы 2,5-5 мг в интервале 5-10 дней;

- поддерживающая доза: 2-20 мг/сут (в зависимости от тяжести процесса).

2. Преднизолон плюс азатиоприн

- начальная доза: ПЗ 10-30 мг/сут и АЗ 50-100 мг
- поддерживающая доза: ПЗ 5-10 мг, АЗ 25-50 мг

12

Гепатопротекторы: нужны ли они при ХЗП?

- Влияние на продолжительность жизни?
- Влияние на качество жизни?
- В комплексных схемах лечения цирроза и ПЭ – антагонисты аммиака
- Приверженность пациента – «Как это, ничего не принимать?»
- Назначать мы вправе только реально действующие средства

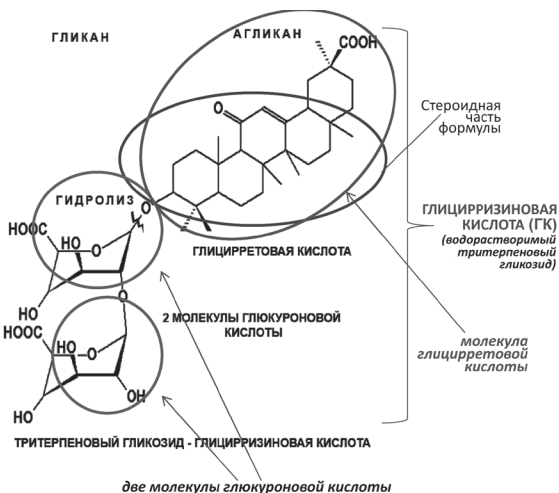
15

Показания к лечению АИГ

Абсолютные	Относительные	Лечение не проводится
<ul style="list-style-type: none"> • Выраженные симптомы • Неуклонное прогрессирование • АСТ > 10 норм • АСТ > 5 норм • γ-глобулины >2 норм • Мостовидные или мультилобулярные некрозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы выражены умеренно или отсутствуют • АСТ 3-9 норм • γ-глобулины <2 норм • Перипортальный гепатит 	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями • АСТ < 3 норм • Выраженная цитопения • Портальный гепатит • Неактивный цирроз • Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе

А как быть, если есть цитолиз, холестаза и т.п., но глюкокортикоиды не показаны?

13



16

Противовоспалительное действие ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Связано с псевдокортикостероидным эффектом – ГК ингибирует 11-β-оксистероиддегидрогеназу и 5-α-редуктазу, что приводит к увеличению эндогенного кортизола в крови и активации минералокортикостероидных рецепторов. При этом усиливается задержка натрия и уменьшения калия в организме – отеки и гипертония, при условии доз больше 700-900 мг в сутки. (Tanahashi T., Mune T., Morita H., «Glycyrrhizic acid supresses type 2 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase expresosion in vivo» J. Steroid Biochem Mol Biol. 2002, 80, 441-447.)

1. ГК – является синергистом преднизолоновых (ГКС) препаратов за счет ингибирования расщепляющих их ферментов.
2. ГК – имеет структуру сходную с ГКС - с чем также связано противовоспалительное действие.
3. ГК ингибирует протеинкиназу С, провоспалительные цитокины ФНОα, ИЛ-6.
4. ГК ингибирует активность PLA (фосфолипаза А) в лизосомах – препятствие освобождения из лизосом протеолитических ферментов.

По противовоспалительной активности соли ГК не уступают диклофенаку.

Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. Биорганическая химия. 1997, 23, 691-709

17

Обзор зарубежных исследований глицирризиновой кислоты (ГК)

Miyake K. + соавт. 2002 г. по данным клинических рандомизированных исследований

Схема лечения:

- 1 гр. (53 пациента) по 100 мг в сутки ГК в течение 12 недель
- 2 гр. (59 пациентов) по 40 мг в сутки ГК в течение 12 недель

ВЫВОДЫ: дозозависимая эффективность снижения уровня АЛТ у пациентов с HCV и HBV в 1 гр. > 2 гр. в 2 раза.

Journal of gastroenterology and hepatology. 2002. Volume 17. Issue 11. Pages 1198-204

18

Обзор зарубежных исследований глицирризиновой кислоты (ГК)

Kumada H. + соавт. 2002 г. по данным мультицентровых клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Схема лечения:

- 1 гр. (178 пациентов) по 100 мг ГК в сутки в режиме «non stop»
- 2 гр. (100 пациентов) «плацебо»

ВЫВОДЫ: цирроз печени ассоциированный с HCV наблюдался реже в 1 гр. на долгосрочной терапии препаратами ГК, чем во 2 гр. контроля – 28% против 40% в год, p<0.002.

Гепатоцеллюлярная карцинома развивалась реже в 1 гр. лечения при долгосрочной терапии ГК, чем во 2 гр. контроля (13% против 25% в год, p<0.002).

Oncology. 2002. Volume 62. Issue SUPPL. 1. Pages 94-100.

19

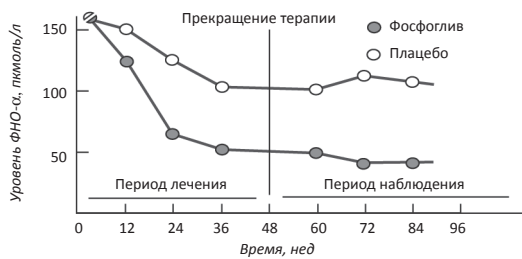
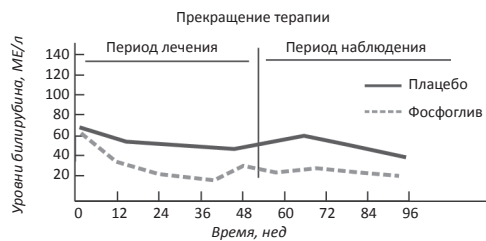
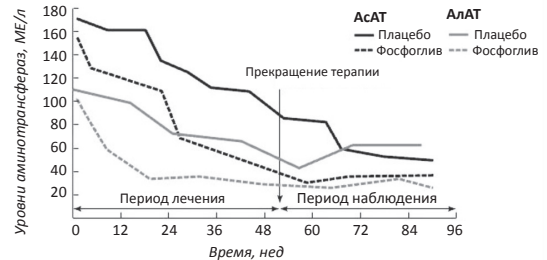
Стойкое снижение биохимических показателей цитолитического синдрома* Фосфоглив®

Эссенциальные фосфолипиды

Глицирризиновая кислота

Восстановление мембраны гепатоцита (снижение проницаемости мембраны для выхода трансаминаз и билирубина)

Защита от повреждающего фактора провоспалительных цитокинов (кортизолподобное действие)²

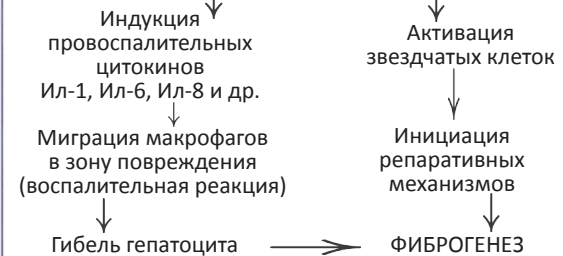


106 пациентов с АБП – рандомизированных в 2 группы: 1 группа (58 пациентов) – стандартная схема лечения + Плацебо 2 группа (48 пациентов) – стандартная схема + Фосфоглив

*РЖГТК № 1, 2009г. «Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени» И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, Л.М. Гогова, Г.И. Сторожаков, М.П. Прушковская, стр. 53-58

20

Провоспалительный цитокин TNF-α



В ряде исследований установлена прямая корреляция между содержанием TNF-α (ФНО-α) и выраженностью цитолиза и синдрома эндогенной интоксикации у пациентов. Именно исходя из этого, патогенетически было обосновано использование глюкокортикостероидов.*

*Bird G.A., Sheron N., Goca A.K. Increased plasma tumor necrosis factor in alcoholic liver disease // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 112. – P. 917. Chedid A., Mendenhall C.L., Gartside P. Prognostic factors in alcoholic liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 12. – P. 23–29.

21

ФОСФОГЛИВ® – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 2,5 г. №5 в упаковке, капсулы №50

Фосфоглив лиофилизат №5, капсулы №50
 Фосфолипиды 500 мг 65мг
 Глицирризиновая кислота 200 мг 35мг

Разведение только на воде для инъекций, что бы не разрушить уникальную липосомальную форму ЭФ + ГК!

Пик концентрации в крови глицирризиновой кислоты до 8-12 часов – для достижения максимального противовоспалительного эффекта рекомендован двукратный прием препарата ФОСФОГЛИВ.

Схемы: (или/или)

1. Утро и вечер внутривенное введение по 2,5 г.
2. Утро – 2,5 г в/в, вечер – 2 капсулы *per os*.

22

Противовоспалительная терапия при НАСГ

- На первом месте – борьба с инсулинорезистентностью (ИР) – лечение ожирения, компенсация диабета
- В патогенезе НАСГ участвуют свободные радикалы (оксидативный стресс), TNF-α, перенагрузка железом, провоспалительные цитокины, циклооксигеназа, липооксигеназа. } **ГК**

Стратегия лечения:

1. Повышение чувствительности к инсулину в периферических тканях
2. Коррекция внутрипеченочных аномалий, ГК вовлеченных в развитие стеатогепатита – **ГК**
3. Защита печени от оксидативного стресса, ассоциированного с НАЖБП } **ЭФЛ**

Фосфоглив®

25

Потенциальные возможности Фосфоглива®

- Аутоиммунный гепатит
- Поддерживающее лечение вирусного гепатита
- Алкогольный гепатит
- Лекарственный гепатит
- Неалкогольный стеатогепатит

23

Стратегия лечения больных с наличием аутоантител и вирусных маркеров

Профиль	Стратегия лечения
Инфекция в прошлом: HBsAg (-): anti-HBs(+) anti-HBs IgM (-) anti-NAV IgM (-)	Кортикостероиды
Ложноположительные вирусные маркеры: anti-HCV ELISA (+), anti-HCV RIBA (-) anti-HCV (+), HCV RNA (-)	Кортикостероиды
Не идентифицированная вирусная инфекция anti-HCV ELISA (+), RIBA - неопределенные результаты	Кортикостероиды
Истинная вирусная инфекция ANA или SMA < 1:320 LMK – 1 ANA или SMA > 1:320 ANA и SMA > 1:40	Интерферон Интерферон Кортикостероиды Кортикостероиды Интерферон

26 Только антитиреоидные тела

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

При алкогольном стеатогепатите с 5-кратным и более повышением АЛТ и АСТ – Преднизолон – 30-40 мг 1 месяц, с последующим снижением дозы по 5 мг еженедельно + витамины (В₁₂ 1000 мкг ежедневно 7-10 дней с постепенным уменьшением дозы, В₁, В₆, РР)

Дополнительно: пентоксифиллин 400 мг 3 р/д

Анти-TNF-терапия: инфликсимаб 5 мг/кг однократно в/в капельно в течение 2-х часов.

При умеренной и низкой активности (АСТ < 3 норм) – Фосфоглив® 2,5 мг 1-2 раза в день, 10 дней

24

ВЫВОДЫ

1. Основы патофизиологии говорят об универсальности воспалительного процесса, в том числе при ХЗП.
2. Противовоспалительная терапия с помощью глицирризина (Фосфоглив®) – патогенетически обоснованный вариант лечения АИГ, ТГ, НАСГ при повышении трансаминаз менее 3-х норм.
3. При более интенсивном цитолизе (АСТ > 5 норм) – глюкокортикоиды, цитостатики.
4. Анти-TNF-терапия-перспективное направление в лечении АИГ и ТГ.
5. При хроническом вирусном гепатите возможна и должна быть использована этиотропная терапия.

27