

Л.С. Осипова, к.м.н., кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Роль печени в обеспечении иммунологической реактивности организма и развитии аллергических реакций

Печень вовлечена во многие патологические процессы, ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Это орган, способный к регенерации после повреждений благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы.

Наиболее часто повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы. Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокринов, оксида азота), активацию системы комплемента.

Печень состоит не только из гепатоцитов, но и из клеток, которые формируют строму и относятся к иммунной системе, — клеток Купфера. Следует отметить, что эти клетки относятся к макрофагам, играющим основную роль в презентации антигена. Под действием цитокинов гепатоциты продуцируют белки острой фазы воспаления — факторы механизма гомеостаза, — которые направлены на защиту организма от патогенных агентов и разных чужеродных компонентов. К белкам острой фазы воспаления прежде всего принадлежит С-реактивный белок (СРБ). При повреждении тканей его продукция резко повышается под действием интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Многочисленные исследования показали, что СРБ характеризуется полифункциональностью, играет важную роль в возникновении воспалительных и иммунологических реакций, стимулирует и регулирует классический и альтернативный пути активации комплемента, регулирует функцию тромбоцитов, стимулирует продукцию цитокинов, опсонизирует мертвые клетки, усиливает клеточную цитотоксичность, объединяясь с хроматином, который высвобождается поврежденными клетками, и удаляя его.

Образование цитокинов — важный элемент поддержания гомеостаза организма. Однако при гиперпродукции цитокинов возможно развитие повреждения печени. Большинство цитокинов образуется в печени под действием различных стимулов. Интерферон γ (ИФН γ) продуцируется гепатоцитами при вирусной инфекции. Фактор некроза опухоли α (ФНО α) синтезируется клетками Купфера под воздействием целого ряда гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 секретируются клетками Купфера при гепатитах. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах. Эти же цитокины лежат в основе действия многих бактериальных токсинов. Считают, что ФНО α и ИЛ-1 определяют механизмы некроза и нарушения транспортных систем, ИЛ-6 стимулирует синтез белков острой фазы, ИЛ-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов. ИФН γ и липополисахариды через индукцию NO-синтетазы усиливают продукцию оксида азота, токсичного для внутриклеточных патогенных факторов (микобактерии, лейшмании) и опухолевых клеток печени.

Система комплемента состоит из каскада белков плазмы крови, многие из которых синтезируются в печени. Активация системы происходит при связывании С1-компонента с иммунным комплексом. Она сопровождается повышением фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов (С3b), активацией клеток Купфера и нейтрофилов и др. Процесс служит для формирования атакующего мембрану комплекса на клеточной поверхности (С5b-С9). Этот механизм реализуется в печени при эндотоксемии, ишемии-реперфузии, действии свободных радикалов кислорода и иммунных реакциях.

Клетки Купфера играют важную роль в развитии повреждения печени. Можно описать следующую последовательность событий: повышение концентрации поступившего через портальную вену эндотоксина — активация клеток Купфера и освобождение ими хемоаттрактантов, включая ИЛ, лейкотриен В $_4$, С5-компонент комплемента — поступление нейтрофилов из циркуляции — активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, а молекулы адгезии способствуют миграции лейкоцитов в паренхиму печени — продукция активированными нейтрофилами свободно-радикальных форм кислорода, которые вызывают разные типы повреждения.

Цитотоксичность ряда гуморальных факторов обусловлена особенностями синусоидальных эндотелиальных клеток. В отличие от других видов эндотелия синусоидальный эндотелий фенестрированный и не имеет базальной мембраны. При веноокклюзионных заболеваниях печени повреждение эндотелиальных клеток является начальным этапом Т-лимфоцитопосредованной иммунной реакции.

Некоторые лекарственные препараты и химические компоненты многих растений проявляют селективную токсичность по отношению к синусоидальным клеткам, инициируя развитие веноокклюзионной патологии печени.

Патологические изменения в печени играют большую роль в процессах апоптоза. Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, является физиологическим процессом клеточного обновления, при котором происходит сморщивание и конденсация хроматина и эндонуклеазная фрагментация ДНК без развития воспалительной реакции. Многие агенты способны индуцировать апоптоз, который обнаруживают в процессе различных повреждений печени, но его регуляция не выяснена. В отличие от некроза он развивается в отдельных клетках. В механизмах апоптоза важную роль играет рецепторная система CD95, которая способна экспрессироваться во многих клетках и в значительной степени в гепатоцитах. Считают, что связывание лиганда АРО-1/Fas с CD95 инициирует процесс апоптоза. Т-лимфоцитарная и естественная киллерная лимфоцитарная цитотоксичность также часто реализуется через инициацию апоптоза. Другим триггером патологического апоптоза является ФНО α , так как он является общим медиатором Т-лимфоцитарной и эндотоксической цитотоксичности.

Печень играет также основную роль в регуляции уровня антигенов, которые поступают из просвета кишечника или других органов в системный кровоток, а из него — в лимфоидные органы. Таким образом, клетки печени ассоциированы с широким спектром биологически активных молекул, которые играют важную роль в процессах воспаления и иммунитета. Учитывая значительную роль печени в регуляции иммунологических реакций, в настоящее время практически все схемы лечения рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций (особенно на фоне нарушения иммунологической реактивности) включают гепатопротекторы.

В последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению частоты сочетанных аллергических заболеваний. Более чем в 80% случаев сочетанная аллергическая патология связана с поражением органов пищеварения, что приводит к всасыванию не полностью расщепленных компонентов пищи, формированию гиперчувствительности к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам.

Некоторые электрофильные метаболиты могут ковалентно связываясь с белками, образовывать гаптены. Окислительное повреждение белков в результате образования или транслокации дисульфидных связей, а также окисления радикалов аминокислотных остатков приводит к формированию новых антигенных детерминант. Иммунный ответ возможен против гаптенных и неантигенов. Аутоантитела выявляются при иммуноаллергических гепатитах, вызванных рядом лекарств. Модифицированные белки оказывают два эффекта: как антигены инициируют образование циркулирующих антител и запускают лимфоцитопосредованную цитотоксичность.

Развитию аллергических заболеваний способствуют повышение уровня гистамина в крови вследствие избыточного поступления или образования его в просвете кишечника (избыточное поступление в организм гистамина при употреблении пищевых продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами; избыточное образование гистамина из пищевого субстрата, избыточный синтез тирамина кишечной микрофлорой), а также повышенное всасывание гистамина при функциональной недостаточности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Тучные клетки являются первичными иммуноэффекторными клетками при аллергических реакциях, это основной источник медиаторов аллергии: гистамина, цитокинов, простагландинов/лейкотриенов. Дегрануляция тучных клеток под влиянием как иммунологических, так и неиммунологических механизмов приводит к запуску реакций первого типа и клиническим проявлениям аллергии.

У здоровых лиц большинство пищевых антигенов включается в комплекс с sIgA и блокируется. При нарушении процессов ферментативного гидролиза снижается резистентность слизистых (уменьшается уровень sIgA), образуются иммунные комплексы с IgG и IgM, которые приводят к активации системы комплемента. В свою очередь, это способствует процессу дегрануляции тучных клеток (рис.).



Л.С. Осипова

Тучная клетка и аллергическая реакция

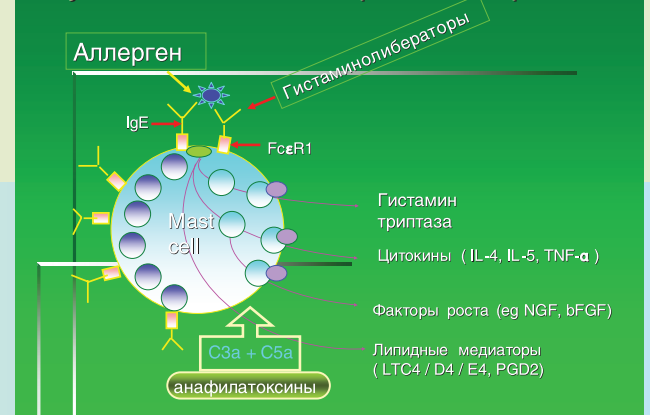


Рис.

У лиц с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (особенно при наличии дискинезии желчевыводящих путей и нарушениях функции печени) при употреблении в пищу ряда продуктов могут образовываться гистаминоподобные вещества, которые приводят к развитию клиники аллергических заболеваний без дегрануляции тучных клеток. К таким продуктам относятся квашеная капуста, молодое вино, пиво, пивные дрожжи, тесто (дрожжевое), твердые сыры, маринованная рыба, алкоголь, а также продукты, богатые крахмалом (они усиливают в кишечнике бродильные процессы с дальнейшей гиперпродукцией гистамина кишечной микрофлорой). Некоторые пищевые продукты (клубника, земляника, виноград, яблоки, персики, абрикосы, сливы, картофель, томаты, огурцы, морковь, бананы, зеленый горошек) содержат салицилаты, которые вызывают освобождение лейкотриенов и таким образом способствуют развитию аллергической реакции. Следует отметить, что наиболее часто аллергические реакции на пищевые продукты возникают у лиц с атопией.

В патогенезе аллергических и псевдоаллергических проявлений значительная роль принадлежит холестазу, нарушениям функции печени и вторичной панкреатической недостаточности.

Холестаз — уменьшение поступления в двенадцатиперстную кишку желчи вследствие нарушения ее образования и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке — от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. При холестазе наблюдается уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина).

В большинстве случаев при аллергических заболеваниях холестаз связан с аномалиями развития желчевыводящих путей (перегибами, перетяжками желчного пузыря, стенозами, атрезиями общего желчного протока), холестицистами (преимущественно бескаменными). При аллергологической патологии нарушение оттока желчи связано с нарушением функции желчного пузыря. При этом в начале заболевания преобладают гиперкинетические формы дискинезии желчного пузыря, а при длительном течении вследствие дисбаланса адаптивных возможностей двигательная и секреторная функции желчного пузыря ухудшаются и преобладают гипокINETические формы дискинезии. В основе формирования функциональных расстройств билиарной системы лежит нарушение взаимодействия иннервационной и паракринной систем, контролирующей последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров Одди, Люткенса, Мирицци, что обуславливает дискоординацию их деятельности и нарушение пассажа желчи в кишечник.

Сократительная способность желчного пузыря находится под контролем ЦНС, поэтому любые невротические состояния и стрессовые ситуации могут способствовать возникновению дискинетических изменений в желчном пузыре. Распространенной причиной холестаза являются нарушения функции желчевыводящих путей на фоне нарушений режима питания, применения лекарственных средств, глистной инвазии, перенесенного гепатита.

Продолжение следует.