

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

Продолжение. Начало в № 23/2009.

Функциональные расстройства билиарной системы не сопровождаются развитием органических изменений и признаков воспалительного процесса. Однако нарушение пассажа желчи обуславливает стаз, замедление ее эвакуации, а в дальнейшем – воспаление желчного пузыря и холелитиаз, причем холестаз является обязательным звеном в патогенезе этих состояний. Некоторые желчные кислоты, обладающие выраженными поверхностно-активными свойствами, накапливаясь при холестазе, могут усиливать его и вызывать повреждения клеток печени. Токсичность желчных кислот зависит от степени их липофильности (и соответственно гидрофобности). К гепатотоксичным относят хенодезоксихолевую (первичную желчную кислоту, синтезирующуюся в печени из холестерина), а также литохолевую и дезоксихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий). Основным звеном в развитии некрозов гепатоцитов считают повреждение под влиянием желчных кислот мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации кальция, стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита.

С влиянием желчных кислот связывают также апоптоз гепатоцитов (происходит повышение внутриклеточной концентрации магния с последующей активацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндонуклеаз и деградацией ДНК), а также aberrантную, не наблюдаемую в норме, экспрессию антигена HLA I класса на гепатоцитах, HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая может быть фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков.

**Застой желчи приводит к нарушению барьерной и детоксикационной функции печени, что увеличивает антигенную нагрузку на иммунную систему и приводит к поражению ее компонентов токсическими соединениями, которые поступают из ЖКТ.**

Для понимания всей глубины негативного влияния застоя желчи при аллергических заболеваниях необходимо вспомнить функции желчных кислот:

- участие в процессе переваривания жиров;
- стимуляция синтеза регуляторных пептидов (холецистокинина-панкреозимина и др.);
- обеспечение всасывания жирорастворимых витаминов;
- поддержание общего пула желчных кислот; регуляция желчеобразования;
- регуляция поверхностного натяжения в энтеральной среде;
- участие в регуляции перистальтики ЖКТ;
- бактериостатическая;
- регуляция синтеза холестерина;
- секреторная.

При холестазе вследствие уменьшения поступления желчных кислот в дуоденальный просвет тормозится двигательная активность тонкой и толстой кишки, что приводит к дуоденостазу и нарушению

оттока панкреатического секрета. Это вызывает внутрипротоковую гипертензию, длительное существование которой приводит к хроническому панкреатиту и первичной панкреатической недостаточности.

«Выпадение» или снижение бактериостатической функции желчных кислот при холестазе также играет существенную роль в развитии вторичной панкреатической недостаточности – как гепатогенной, так и энтерогенной.

При дефиците панкреатических ферментов в просвете кишечника определенная часть нутриентов пищи оказывается нерасщепленной, из-за чего пул первичных нутриентов пищи уменьшается. В результате возрастает бактериальный пул в кишечнике, снижается бактерицидная роль панкреатических ферментов. Недорасщепленные нутриенты являются отличной питательной средой для кишечной микрофлоры, что увеличивает пул бактериальных метаболитов, поступающих в кровь. При панкреатической недостаточности в сочетании с холестазом отмечается снижение бактериостатической роли панкреатических ферментов и желчных кислот. Это приводит к прогрессированию синдрома избыточного бактериального роста и обсеменению тонкого кишечника, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера и увеличению риска бактериальных осложнений.

Кишечная микрофлора участвует в гидролизе нутриентов, и пул вторичных нутриентов, подготовленных к всасыванию в кишечнике, у больных с хроническим панкреатитом больше, чем у здоровых. Параллельно увеличивается пул бактериальных метаболитов, поступающих в кровь. Однако ферменты бактерий все же не обеспечивают гидролиз нутриентов до такой степени, как это происходит при наличии достаточного количества панкреатических ферментов в кишечнике у здоровых лиц. При холестазе, то есть при дефиците желчных кислот в просвете кишечника, недостаточно активируются панкреатические ферменты, а также снижается бактериостатическая функция желчных кислот, что приводит к еще большему росту кишечного бактериального пула, прогрессированию синдрома избыточного бактериального роста, мальдигестии и мальабсорбции. Это способствует повышению проницаемости кишечного барьера под действием бактериальных метаболитов, и в условиях первичной и вторичной панкреатической недостаточности повышается риск развития бактериальных осложнений цирроза печени как причины холестаза.

Синдром избыточного бактериального роста и обсеменения тонкой кишки создает порочный круг, который поддерживает течение аллергических заболеваний за счет накопления в просвете кишки провоспалительных ИЛ и проникновение их в кровоток; образования лейкотриенов C4, D4, E4 и простагландина E2 (медиаторов поздней фазы аллергического воспаления); усиления проницаемости кишечника, что приводит к гистаминолиберации тучных клеток. Избыточный бактериальный рост в кишечнике вызывает повреждение мембранных ферментов микробными токсинами и, следовательно, нарушение мембранного пищеварения. Повышение доли непереваренных

нутриентов в кишечнике, как уже отмечалось, способствует увеличению количества кишечной микрофлоры, что приводит к ранней деконъюгации желчных кислот и еще в большей мере нарушает переваривание жиров, снижает поверхностное натяжение и обуславливает избыточное газообразование.

**В патогенетической терапии аллергических заболеваний важнейшее значение имеет лечение сопутствующего холестаза и вторичной панкреатической недостаточности.**

Назначение желчегонных и ферментных препаратов является ключевым моментом, разрывающим патогенетический круг развития вторичной панкреатической недостаточности при холестазе и уменьшающим аллергические проявления различной локализации. Однако назначение желчегонных препаратов тоже имеет свои особенности. Средства, содержащие соли желчных кислот, а также препараты синтетического и растительного происхождения существенно увеличивают функциональную нагрузку на гепатоциты, истощают в них содержание детоксицирующих субстанций и антиоксидантов (глутатиона, сульфатов и др.). Особенно это касается многокомпонентных составов лечебных трав (желчегонные, слабительные, успокаивающие сборы), а также растительных средств, применяемых в традиционной китайской медицине. При назначении желчегонных препаратов необходимо убедиться в отсутствии блокады тока желчи на пути «печеночная клетка – внутри- и внепеченочная билиарная система».

При назначении препаратов, содержащих желчные кислоты (за исключением урсодезоксихолевой кислоты), следует учитывать, что они противопоказаны при активных гепатитах и циррозах печени с наличием признаков печеночноклеточной недостаточности, при панкреатитах, синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи, язвенной болезни и эрозиях слизистой оболочки ЖКТ.

**Одновременное назначение силимарина (например, Карсила) и желчегонных средств может нивелировать отрицательный эффект последних на гепатоциты и открывает возможность для их использования при токсикометаболических и других поражениях печени.**

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили уточнить основные механизмы действия силимарина. Этот препарат представляет собой смесь флавоноидных соединений силибинина, силидианина, силикристина. Одно драже Карсила содержит 35 мг силимарина, Карсила-форте – 90 мг силимарина. Преобладающим в составе силимарина является соединение силибинин.

Всасывание препарата осуществляется в ЖКТ; пиковая концентрация в плазме достигается через 0,5-1,0 ч; период полувыведения из плазмы составляет 6 ч.

**Силимарин обладает гепатопротекторными свойствами, которые обусловлены его антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и антифибротическим эффектами.**



Л.С. Осипова

Антиоксидантный эффект силимарина подтверждается исследованиями L. Miga (1994) и E. Kaksal и соавт. (2009), в которых было показано, что силибинин действует в качестве антиоксиданта, быстро реагирующего со свободными радикалами, и прерывает цикл перекисного окисления липидов, что предотвращает дальнейшее разрушение клеточных структур. Важным эффектом силимарина является подавление липидной перекисидации мембран гепатоцитов, эритроцитов и микросом (R. Carini, 1992). В результате подавления пероксида водорода, супероксидных анионов и липоксигеназы достигается геномная протекция (E. Takahara, 1986).

Кроме того, силимарин оказывает метаболическое действие, которое заключается в стимуляции биосинтеза структурных и функциональных белков и фосфолипидов, стабилизации мембран и функций клеточных органелл, ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силимарин стимулирует РНК-полимеразу и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК в клетке печени, что приводит к увеличению количества рибосом и повышению синтеза структурных функциональных белков (M. Hirobe, 1987). Вторичным эффектом усиленного синтеза рибосомальной РНК и белка является повышение синтеза ДНК и скорости регенерации.

Силимарин обладает иммуномодулирующей активностью. Так, в рандомизированном 6-месячном плацебо контролируемом исследовании на фоне приема силимарина было показано снижение исходно повышенного числа CD8 и повышение бластной трансформации лимфоцитов у больных с алкогольным циррозом печени. Обладая противовоспалительным действием и подавляя продукцию цитокинов клетками Купфера, препарат оказывает антифибротический эффект, что является особенно важным при лечении хронических гепатитов. Так, в плацебо контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана возможность замедления прогрессирования цирроза печени под влиянием терапии силимарином.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению суточных профилактических и лечебных доз препарата с рекомендуемой дозировкой от 200 до 800 мг/сут в зависимости от состояния пациента (средние применяемые дозы – 210 мг/сут). Препарат силимарина Карсил хорошо переносится, практически не оказывает побочных действий. Необходимо отметить, что продолжительность курса лечения Карсилом в зависимости от тяжести нарушения функции печени может составлять от 1 до 3 мес.

Исходя из вышеизложенного, следует подчеркнуть, что применение Карсила показано как у пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными процессами (особенно на фоне нарушения иммунологической реактивности организма), так и у лиц с аллергическими заболеваниями (вместе с желчегонными препаратами).

Список литературы находится в редакции.