

Научные обзоры

О СМЕРНОВА С.В. -

К МЕХАНИЗМАМ ФОРМИРОВАНИЯ ВНЕОРГАНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

С.В. Смирнова.

(Государственное учреждение научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор - член-корр. РАМН, д.м.н. проф. В.Т. Манчук; Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и МАН ВШ. Д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра клинической иммунологии, зав. - д.м.н., проф. Г.В. Булыгин)

Резюме. Внеорганные проявления хронической патологии гепатобилиарной системы нередко выходят на первый план, подавляя классическую клиническую картину основного заболевания. В обзоре представлен подробный анализ разнообразных механизмов формирования внепеченочных проявлений. Особое внимание уделено причинно-следственной взаимосвязи аллергии и заболеваний органов пищеварения, раскрывая возможные иммунопатологические и не иммунологические и их общие звенья патогенеза. Кроме того, делается акцент на нежелательных побочных эффектах при проведении специфической противовирусной терапии хронического вирусного гепатита, которые необходимо дифференцировать с его внепеченочными проявлениями.

Ключевые слова: хронический гепатит, внеорганные проявления, аллергия, псевдоаллергия.

Хроническая патология печени нередко имеет скрытое течение, маскируясь упорными разнообразными внеорганными проявлениями. Механизмы формирования внепеченочных симптомов (синдромов) различны и зависят от основного патологического процесса. Так, акцент внеорганных патологических процессов, вызванных вирусом гепатита С и В (HCV, HBV), делается на дерматологических проявлениях, среди которых: кожный зуд, узловатая эритема, пурпура, крапивница, почесуха, гнездная алопеция, красный плоский лишай, витилиго, кожный васкулит, фолликулит, угревая сыпь [30,39,45,46,50]. Описано сочетание HCV, HBV с тяжелым нефротическим синдромом [22,49]. Есть сообщение, что HBV вызывает развитие макроглобулинемии Вальденстрема (Waldenstrom's macroglobulinemia), кожные проявления которой включают в себя пурпуру, язвы, крапивницу, лейкоцитокластический васкулит, иммунобулезный дерматоз [27]. Так, доказательством причинно-следственной взаимосвязи HBV и пурпуры Шенлейн-Геноха (Schonlein-Hennoch purpura) может служить положительный эффект патогенетической терапии HBV, после которой кожный синдром быстро исчезает и не рецидивирует [25].

После идентификации вируса гепатита С в 1989 году, была установлена его роль в патогенезе ряда патологических изменений со стороны кожи. Так, внепеченочные проявления, сопутствующие HCV, могут быть результатом репликации и повреждения вирусом других тканей (вне печени), в частности, кожи [46]. Вирус был обнаружен в патологических тканях у больных плоским лишаем, кожным васкулитом, васкулитом смешанным с криоглобулинемией и кожной порфирией (porphyria cutanea tarda). Описан случай хронического

вирусного гепатита С, который предшествовал развитию плоского лишая, узловатой эритемы и мультиформной эритемы, что совпало с активной репликацией вируса [26]. Изучена взаимосвязь вирусного гепатита (С и В) и красного плоского лишая или кожного васкулита по результатам распространенности HBsAg и анти-HCV. Авторами не определено статистически значимых различий результатов в распространенности HBsAg, тогда как анти-HCV чаще ассоциировались с кожными проявлениями как в виде красного плоского лишая (20,9%), так и кожного васкулита (36,8%), против группы контроля (10%) [41]. Описана кожная модель реакции, отражающая системные болезни, среди которых указан и HBV, включающая фолликулит с перифолликулярной васкулопатией. Биопсия кожи при этом демонстрирует нейтрофильный или гнойный и гранулематозный фолликулит. Фолликулоцентрическая природа этих повреждений может отражать воздействие антигенов через волосяной фолликул и/или быть результатом гомологии между бактериальными и фолликулярными белками. Фолликулит с фолликулоцентрической васкулопатией может быть ключом к разгадке системной болезни и/или внекожных инфекций [45]. Узловатый полиартериит (Polyarteritis nodosa - PAN) - некротизирующий артериит'сосудов мелкого и среднего калибра. Он может проявляться артериальной гипертонией и/или почечной недостаточностью, периферической невропатией, миопатией, артралгией, тестикулярной болью, ишемической миалгией. Хотя для PAN характерно полисистемное участие, иногда в процесс вовлекается только один орган или система. Описана ассоциация PAN с вирусным гепатитом (С и В) и стрептококковой инфекцией (болезни верхних дыхательных путей, гломеруло-

нефрит, ревматизм) с развитием стрептококкового некротизирующего фасциита. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта могут привести к гангрене кишки, ее перфорации, перитониту или внутрибрюшному кровотечению, панкреатиту. Кожные проявления включают плотные подкожные узелки, сгруппированные вдоль поверхностных артерий нижних конечностей [56]. Необходимо дифференцировать аутоиммунную тромбоцитопению при системной красной волчанке (СКВ) и тромбоцитопению, ассоциированную с циррозом печени, ВИЧ-инфекцией [53]. В качестве факторов риска развития СКВ указаны аллергия, инфекции и наследственность. Кроме того, отмечена ассоциация заболевания с моноклеозом в анамнезе, вирусом Эпштейна-Барра (Epstein-Barr), медикаментозной терапией или вакцинацией против HBV. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы уточнить роль лекарственной аллергии и специфических возбудителей инфекционных заболеваний в этиологии СКВ [29].

Среди внеорганных проявлений хронической патологии гепатобилиарной системы (ГБС) особое внимание следует уделить псевдоаллергии, имеющей разнообразные клинические проявления от моновалентных (кожные, респираторные и другие) до системных (дерматореспираторные, дерматомуккозные, дерматоинтестинальные, анафилактикоидные и другие). Кроме того, наличие патологии печени может модифицировать течение истинного аллергического процесса. Следовательно, механизмы, способствующие реализации аллергии (истинной и/или псевдо-) зависят как от пускового фактора (аллергена и/или неиммунологического активатора), так и от особенностей самого организма: его реактивности (иммунологической, аллергологической, неиммунологической), функционального состояния внутренних органов и систем, в том числе органов пищеварения и, в частности, гепатобилиарной системы (ГБС). Факт сочетания заболеваний органов пищеварения и аллергии отмечен многими авторами, но частота его колеблется в значительных пределах (от 10,5 до 100%) [7,14]. Так, в 20,5% случаев у больных вирусным гепатитом В выявлены те или иные аллергические проявления [3]. В частности, хронический вирусный гепатит, является своеобразным фоном, способствующим реализации холодовой гиперчувствительности, которая может быть следствием криоглобулинемии [18,40]. Есть сообщение об ассоциации HCV с кожным лейкоцитокластическим васкулитом, криоглобулинемией и апластической анемией. Описано сочетание HCV со смешанной криоглобулинемией и вторичным кожным васкулитом [39,44]. Изучение распространенности криоглобулинемии у больных первичным синдромом Шагрена (Sjogren's syndrome - SS) показало наличие ее в 16% случаев. У данной группы больных определена более высокая распространенность лейкокластического кожного васкулита, гипокпле-

ментемия и наличие антител к HCV. Авторы пришли к выводу, что лейкокластический кожный васкулит, гипокплементемия и HCV с присутствием криоглобулинов в сыворотке крови характерны для первичного SS. Поэтому всем больным SS с криоглобулинемией рекомендовано проводить обследование на наличие HCV [52]. Изучена роль фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в патогенезе HCV, ассоциированного со смешанной криоглобулинемией (HCV-MC). Уровень TNF α был выше при выраженном висцеральном васкулите, чем при ограниченной пурпуре. Вероятно, TNF α играет роль в патогенезе иммунокомплексного васкулита, ассоциированного с HCV-MC [43].

Хотя клинические проявления крапивницы чаще всего сходные, но причины вызывающие ее различные. Нередко этиологию не удается установить, и ее рассматривают как идиопатическую. Отмечена связь крапивницы с HCV [36]. Но существует и противоположное мнение - вирусы гепатита (С и G) являются маловероятной причиной развития крапивницы. Так, частота HCV и HGV положительных реакций у больных крапивницей была ниже, чем в общей популяции. Данное исследование опровергает гипотезу, что крапивница встречается в ранней стадии HCV - прежде, чем HCV-инфекция доказана серологически [31]. В свою очередь, проведенные нами исследования показали, что псевдоаллергическая форма крапивницы является синдромом той или иной патологии ГБС, чаще хронического вирусного гепатита. В дальнейшем, подобная взаимосвязь определена и у больных псевдоаллергией, имеющей другие клинические проявления (бронхиальную астму, риносинусопатию, дерматиты) [14].

Таким образом, факт сочетания аллергии и заболеваний ГБС бесспорен. Ещё в работах А.И. Поспелова (1905) [12], П.В. Никольского (1930) [8] и Е. Urbach (1935) [59] отмечалась тесная связь между болезнями кожи (среди которых основную часть составляют аллергодерматозы) и состоянием внутренних органов. Но возникает вопрос, какие же имеются пути их взаимодействия? Как показывает практика, эти патологии имеют разнообразные точки соприкосновения: они могут выступать в роли сопутствующих заболеваний, которые модифицируют течение друг друга, либо иметь тесную причинно-следственную взаимосвязь, обусловленную общностью механизмов, как иммунопатологических, так и не иммунологических. Прежде всего, взаимосвязь аллергии и заболеваний ГБС обусловлена общностью механизмов, которые включаются в результате: нарушения барьерной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ГБС; развития сенсибилизации, в результате длительной персистенции паразитов, простейших, бактерий, вирусов, грибов; включения ГБС в качестве "шокового" органа развития аллергических реакций; нарушения иммунологических функций, в которых органы пищеварения играют определенную роль (инактивация биологи-

чески активных веществ и антигенов, захват иммунных комплексов, синтез иммунорегуляторных веществ и другие) [14,15].

Итак, один из механизмов реализации аллергии - нарушение не иммунологических факторов защиты (барьерной функции ЖКТ и ГБС), что ведет к поступлению в организм аллергенов и/или не иммунологических активаторов, которые в обычных условиях в него не попадают. Функциональное состояние различных органов пищеварения находится в тесной причинно-следственной взаимосвязи. Так, хроническая патология ГБС сопровождается патологическими изменениями со стороны ЖКТ, и наоборот. Вследствие воспалительного процесса в органах пищеварения повреждается тройной барьер (анатомический, секреторный, иммунный), что приводит к нарушению процессов расщепления продуктов питания, изменению проницаемости и возможному прохождению в организм аллергенов и/или не иммунологических активаторов. А это, в свою очередь, может привести к включению специфического иммунного ответа [9,10,48,60]. При пищевой аллергии проникновение интактных пищевых аллергенов через стенку кишечника - необходимый этап иммунологической идентификации, приводящий или к иммунологической толерантности, или к отторжению. Описываются лимфоидные клетки пищеварительного тракта, участвующие в механизмах представления антигена, продукции антител. Аллергическая реакция вызывает воспаление кишечника, секреторные и цитотоксические проявления, продукцию цитокинов, в частности гамма интерферона [35]. Кроме того, в патогенезе пищевой аллергии важную роль играет нарушение структуры желчного пузыря. Так, затруднение оттока желчи из деформированного желчного пузыря вызывает относительный холестаз, что приводит к возникновению воспаления желчного пузыря и поджелудочной железы, а это отрицательно сказывается на функции пищеварения, в результате чего нарушаются процессы ферментативного гидролиза, всасывания и пристеночного пищеварения. В итоге, в кровяное русло поступают недостаточно гидролизованные, крупномолекулярные соединения, обладающие антигенными свойствами, вызывая развитие аллергии. Так при обследовании детей, больных пищевой аллергией в 78,8% случаев обнаружены изменения со стороны желчевыводящих путей и поджелудочной железы [4].

Другая причина аллергических проявлений при заболеваниях ГБС - длительная персистенция инфекции (бактерий, вирусов, грибов), паразитов, простейших в организме (в желчном пузыре, печени), в результате чего развивается сенсibilизация со всеми вытекающими отсюда последствиями [7,9,13]. Патология ГБС часто ассоциирована с дисбактериозом. Дисбактериоз кишечника приводит к воспалительным изменениям в ЖКТ, вызывая нарушение его барьерной функции, пристеночного пищеварения, всасывания и проницаемости. В результате чего развивается сенсibilиза-

ция к продуктам жизнедеятельности микрофлоры кишечника. На фоне дисбактериоза часто выявляется повышение IgE, гистамина, циркулирующих иммунных комплексов [5,20] и признаки вторичного иммунодефицита [1]. Есть данные и о повреждении органов пищеварения в результате аллергического процесса [2,9,16,19,21]. Таким образом, сама ГБС может служить "шоковым" органом для развития аллергических реакций, приводящих к ее повреждению - развитию воспаления.

При хроническом вирусном гепатите и циррозе печени определены сдвиги как со стороны клеточного (супрессия субпопуляций лимфоцитов), так и гуморального (усиление антителообразования, увеличение концентрации IgG, значительное повышение активности антителозависимых киллеров) звеньев иммунитета, находящихся в прямой зависимости от выраженности изменений в печени [6,11,37]. Изучена иммунологическая реактивность лиц с тремя типами клинического течения HBV: острым, хроническим и хроническим носительством вируса. Хотя группы отличались числом циркулирующих лимфоцитов, Т-клеток, В-клеток, соотношением CD4+/CD8+, а также результатами кожных проб к группе широко используемых антигенов, никаких особенностей, объясняющих клинические модели HBV-инфекции, не выявлено [51]. Болезни печени рассматриваются и как причина повышения уровня общего IgE в сыворотке крови. В результате проведенного изучения уровня общего IgE в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С авторы пришли к выводу, что HCV не играет существенной роли в увеличении уровня общего IgE, а отмеченное в ряде случаев его повышение связано не с болезнью печени по существу (per se), а с нарушением ее функционального состояния [38]. Оральный плоский лишай (Oral lichen planus - OLP) - общее кожно-слизистое нарушение, возможно, имеющее патогенетическую связь с HCV. Клинические и иммуногистохимические исследования OLP, ассоциированного с HCV-инфекцией (OLP-HCV), отметили оральную лихеноидную контактную реакцию гиперчувствительности к зубному сплаву (oral lichenoid contact sensitivity reaction - OLCSR) и идиопатический оральный плоский лишай (idiopathic oral lichen planus - IOLP). Субпопуляция CD8+ была значительно выше в lamina propria у больных с OLP-HCV и значительно более низкой в эпителии или бугорках соединительной ткани у больных с OLCSR, чем - с IOLP. Не имелось никаких значительных различий ни в содержании CD4+, ни В-клеток между тремя группами OLP. Выявленные различия со стороны CD8+ могут быть обусловлены особенностями патогенеза OLP [47]. Иммунологические процессы, приводящие к дерматологическим проявлениям, ассоциированным с HCV, связывают с активированными Т клетками (CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты) и цитокинами [50].

Не иммунологические механизмы взаимосвязи аллергии и заболеваний ГБС могут быть следующими: моноаминовый механизм (гистаминовый, серотониновый); нарушение активации комплемента; нарушение метаболизма арахидоновой кислоты; нарушение целостности клеточных мембран. Наиболее часто наблюдается моноаминовый (гистаминовый, серотониновый) механизм, который включается в результате: I - поступления экзогенных моноаминов в большом количестве; II - избыточного образования эндогенных моноаминов; III - действия гистаминолибераторов на клетки мишени (тучные клетки и базофилы); IV - усиленной реакции на моноамины; V - ферментопатии по гистаминазе, гистаминметилтрансферазе, моноаминоксидазе [14,15].

Моноаминовый механизм может быть опосредован серотонином - медиатором аллергии, в инактивации которого основную роль играет печень. Главным ферментом в инактивации серотонина является моноаминоксидаза. Но, классическим медиатором аллергии является гистамин - биогенный амин, образующийся из аминокислоты гистидина (декарбоксилирование катализируемое специфической гистидиндекарбоксилазой), входящей в состав большинства белков организма. Основные запасы гистамина, кроме тучных клеток, базофилов и тромбоцитов, сосредоточены в клетках слизистой желудка. Нарушение метаболизма гистамина может быть обусловлено нарушением со стороны ферментов инактивирующих его. Инактивация гистамина опосредуется гистаминазой (окислительное дезаминирование) и гистаминметилтрансферазой (метилирование) до метилгистамина и имидазолуксусной кислоты (выводится с мочой). Гистаминаза и гистаминметилтрансфераза содержатся во многих тканях, но в основном, в печени и кишечнике. В печени происходит инактивирование значительного количества эндогенного и экзогенного гистамина. Вследствие повреждения клеток печени (например, при хроническом вирусном гепатите, циррозе) нарушается инактивация гистамина не только в печени, но и в других органах (например, в кишечнике), функция которых вторично страдает при патологии ГБС. Гистамин имеет широкий спектр действия на внутренние органы и системы, результатом чего становятся клинические проявления аллергии и/или псевдоаллергии. Существует три подтипа рецепторов для гистамина: H_1 , H_2 и H_3 . Но в развитии аллергических реакций принимают участие два подтипа рецепторов - H_1 и H_2 .

Через H_2 -рецепторы гистамин вызывает: сокращение гладкой мускулатуры бронхов и ЖКТ; повышение проницаемости сосудов - расширение мелких и сужение крупных сосудов; сокращение сосудов малого круга кровообращения; увеличение внутриклеточное содержание циклического ГМФ; усиление секреции слизи слизистыми железами дыхательных путей; хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов; усиление образования про-

станоидов (pgF_{2a} , F_2 , D_2 , тромбоксана, простаглицлина).

Через H_2 -рецепторы гистамин вызывает: стимуляцию секреторной активности желез слизистой желудка (усиление секреции и повышение кислотности); сокращение гладких мышц пищевода; стимуляцию образования слизи в воздухоносных путях; повышение проницаемости и расширение сосудов; повышение супрессорного действия Т-лимфоцитов; угнетение IgE-опосредованного высвобождения медиаторов из базофилов и тучных клеток кожи, но не из тучных клеток легких; торможение миграции эозинофилов; повышение числа $СЗ_\beta$ -рецепторов на эозинофилах человека; торможение дегрануляции клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов и базофилов), на которых присутствуют H_2 рецепторы.

Результатом действия гистамина являются разнообразные клинические проявления. Со стороны органов пищеварения: "оральный аллергический синдром" - симптомы раздражения полости рта и ощущения "сжатия" в глотке, проявляющийся катаральным, афтозным или язвенным поражением слизистой полости рта; воспалительные, эрозивно-язвенные процессы в ЖКТ, проявляющиеся фарингитом, эзофагитом, гастритом, дуоденитом, язвенной болезнью, энтероколитом, синдромом раздражения кишки. Со стороны кожи: зуд, уртикарные высыпания, дерматит. Со стороны респираторного тракта: отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу и бронхиальными железами, бронхоспазм. Со стороны сердечно-сосудистой системы: падение артериального давления, нарушение сердечного ритма.

Наибольшее значение имеют гистаминолибераторы - вещества, обладающие гистаминасвобождающим действием в результате непосредственного действия на клетки мишени. Ими могут быть многие вещества небелковой природы (параметоксифенилэтилметиламин, декстраны, поливинилпирролидон, пептон, рентгеноконтрастные вещества и другие), чужеродные белки, физические факторы (высокая температура, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация).

Источниками гистамина могут быть пищевые продукты, содержащие его в большом количестве (рыба, квашеная капуста, ферментированные сыры, некоторые виды мяса, сухие колбасы, свиная печень, пиво, вина, томаты, шпинат, бананы и т.д.), либо пищевые продукты, действующие как либераторы эндогенного гистамина (клубника, шоколад, бананы, лимоны, яичный белок и др.). Кроме того, богатые крахмалом (углеводами) продукты могут усиливать бродильные процессы в кишечнике с гиперпродукцией гистамина кишечной флорой.

Другим общим патогенетическим механизмом псевдоаллергии и патологии ГБС может быть нарушение в системе активации комплемента, являющейся одним из гуморальных факторов естественной резистентности организма. Комплемент (С) - это система белковых и гликопротеиновых

факторов нормальной сыворотки крови, состоящая из 9 компонентов, включающая около 30 белков (5-10% от общего количества сывороточных белков). Компоненты комплемента биологически инертны, но при определённых условиях активируются, приобретая чаще функции ферментов. В настоящее время известно два основных пути активации комплемента: классический и альтернативный. Ряд этапов активации комплемента зависит от ионов Ca^{+2} и Mg^{+2} .

Классический или иммунный путь активируется комплексом антиген-антитело, и в него вовлекаются все компоненты комплемента. Он наблюдается при истинной аллергии, и в результате образуются C3_b и C5_b - C9 . По классическому пути систему комплемента активируют только IgM и IgG (наиболее эффективны IgG₁ и IgG₃). Альтернативный или пропердиновый путь активируется множеством веществ: IgA, IgE и агрегированным IgG (при истинной аллергии), а при отсутствии антител - сывороточными белками (пропердином) в присутствии факторов В и D, а также терминальными компонентами, образующимися при классическом пути (C3 и C5-C9). В ходе активации комплемента образуются фрагменты его компонентов с различной биологической активностью. Наибольшее значение имеет мембраноатакующий комплекс (C5_b - C9), погружающийся в липидный бислой мембраны и образующий мембранный канал. Вследствие эффекта Доннана по каналам в клетки поступает вода, они набухают и лопаются.

В ряде случаев имеют значение различные формы врождённой или приобретённой (в частности, на фоне хронической патологии печени) недостаточности компонентов комплемента. Отсутствие и функциональная недостаточность C1 -ингибитора приводит к заболеванию - врождённому ангионевротическому отёку. Но дефицит C1 -ингибитора может быть связан и с нарушением его синтеза в печени на фоне ее хронической патологии. В норме ингибитор C1 -эстеразы блокирует классический путь активации комплемента. В патогенезе врождённого либо приобретённого ангиоотёка значительную роль играют продукты начального пути активации комплемента - C2_b и C4_a . Из них C2_b обладает кининовой активностью, а C4_a - свойствами анафилатоксина. Компоненты C3_a и C5_a , кроме свойств анафилатоксина, обладают и хемотаксической активностью. Положительный хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и, возможно, моноцитов обеспечивается также активированными формами C5_{5-6-7} . Вирус гепатита G переносится с кровью (flavivirus) и может вызывать острые и хронические трансфузионно-опосредованные инфекции. Больные с дефицитом C1 -ингибитора могут приобретать трансфузионно-опосредованные инфекции через вливание плазмы. В частности, описана передача вируса гепатита G больным болезнью Квинке с нагретой паром плазмой, концентрирующей C1 -ингибитор [33].

Активация комплемента с последующим образованием анафилатоксинов усиливает проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов без предварительного высвобождения гистамина, а также может привести к освобождению медиаторов аллергии и развитию повреждения. Нередко у больных аллергией определяется гипокомплементемия. У всех этих больных отмечалась дермографическая крапивница - одна из разновидностей псевдоаллергии. Вероятно, гипокомплементемия и дермографизм имеют причинно-следственную взаимосвязь. Печень принимает активное участие в образовании комплемента, что может нарушаться при некоторых ее патологических состояниях. Так, у больных заболеваниями печени отмечено снижение уровня комплемента в крови коррелирующее с тяжестью процесса. При циррозе печени гипокомплементемия выявлена в 91% случаев, причем в 15% случаев отмечалось полное отсутствие комплемента - акомплементемия [17, 21]. При всех формах хронического гепатита отмечалось возрастание антикомплементарной активности сыворотки крови [58].

В последнее время всё большее внимание уделяют метаболитам полиненасыщенных жирных кислот. Как медиаторам аллергических реакций [14,15]. Ненасыщенные жирные кислоты являются составной частью фосфолипидов, образующих клеточные мембраны. При различных повреждающих воздействиях активируется фосфолипаза A_2 , отщепляющая в фосфолипиде жирную кислоту у второго углеродного атома - арахидоновую (C_{20} - углеродное соединение с четырьмя двойными связями в положениях 5, 8, 11, 14 - тетраеновая кислота), которая входит не только в состав фосфолипидов, но и триацилглицеридов, эстерифицированного холестерина. Арахидоновая кислота и другие 20-углеродные эйкозановые кислоты участвуют в образовании эйкозаноидов (простаноиды - простагландины, простациклины, тромбоксаны; лейкотриены), метаболизируясь по двум путям: циклооксигеназному (циклооксигеназа) и липоксигеназному (липоксигеназа). В первом случае из арахидоновой кислоты образуются простагландины (PGG_2 , PGH_2 , PGD_2 , PGE_2 , PGF_2), простациклин (PGI_2), тромбоксаны (TXA_2 , TXB_2). Тромбоксаны образуются в тромбоцитах и влияют на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, а простациклины образуются в сосудистой стенке и тормозят эти процессы. Простагландины PGD_2 и PGF_2 являются в 30 раз более сильными бронхоконстрикторами, чем гистамин. Во втором случае идёт образование лейкотриенов (LT - группа биологически активных медиаторов 6 типов: A, B, C, D, E, F) - в результате метаболизма в лейкоцитах, моноцитах, макрофагах арахидоновой кислоты 5-липоксигеназным путём (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Лейкотриены в 200-1000 раз более активные бронхоконстрикторы, чем гистамин. Фермент инактивирующий лейкотриены - арилсульфатаза, выделяемая эозинофилами. У человека PGE_2 про-

дуцируется в основном макрофагами и подавляет синтез некоторых интерлейкинов (IL1, IL2), тогда как LTB₄ стимулирует их продукцию. Таким образом, у многих метаболитов арахидоновой кислоты выявлено выраженное биологическое действие. Они обладают: бронхоконстрикторным или бронходилаторным эффектом; проявляют вазоактивное действие; изменяют проницаемость сосудов; имеют хемотаксическую активность.

Ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы при введении в организм меняют баланс между циклооксигеназным и липоксигеназным путями метаболизма арахидоновой кислоты. Так, общим механизмом действия аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов, ненаркотических анальгетиков и искусственных пищевых добавок является ингибирование активности циклооксигеназы и тем самым, блокируя синтез простагландинов, усиливают образование лейкотриенов. Описана прогрессирующая пурпура с пигментацией (*progressive pigmented purpura* - PPP) в сочетании с III типом криоглобулинемии (*cryoglobulinemia*) и непереносимостью тартазина (ингибитор циклооксигеназы) при хроническом вирусном гепатите С. Гистологическая картина показала лимфоцитарный васкулит. Пищевые продукты, содержащие тартазин, вызывали обострение PPP в большинстве случаев HCV и III типа криоглобулинемии с типичными кожными проявлениями в виде пальпаторно-осязаемой пурпуры с лейкоцитокластическим васкулитом [42]."

Псевдоаллергия, как внеорганный проявление патологии ГБС, может развиваться по любому из представленных выше не иммунологических механизмов, которые нередко сочетаются с иммунопатологическими. При запуске аллергических реакций (иммунологических и не иммунологических) главным плацдармом развития событий являются клеточные мембраны. Нами было показано, что физическое состояние мембран лимфоцитов зависит от функционального состояния печени - "главной биохимической лаборатории организма". Так у больных, имеющих внеорганные проявления заболеваний ГБС, в виде псевдоаллергии, определено снижение текучести (повышение вязкости) мембран. Тогда как у больных истинными аллергическими заболеваниями выявлено повышение текучести (снижение вязкости) мембран иммунокомпетентных клеток [14].

Проведенные нами исследования показали, что у всех больных имеющих разнообразные клинические проявления псевдоаллергии (крапивница и/или ангиоотек, дерматит, ринит, астма, шок и другие) определяются заболевания ГБС в чистом виде или в сочетании с патологией ЖКТ. Сделано предположение, что псевдоаллергия не является самостоятельной нозологической формой, а лишь внеорганным синдромом основного заболевания ГБС [14], предшествующего развитию псевдоаллергического синдрома. Эффективность терапии с применением средств, направленных на нормали-

зацию функционального состояния ГБС, можно рассматривать как одно из доказательств их тесной патогенетической взаимосвязи. Патология органов пищеварения, наблюдающаяся у части больных истинной аллергией является сопутствующей, и чаще всего протекает независимо от аллергического процесса. Но, учитывая разнообразные функции данных органов (от иммунологических до не иммунологических), их патологическое состояние нередко модифицирует течение истинного аллергического процесса. Следует помнить, что органы пищеварения сами могут выступать в роли "шоковых" для развития истинной аллергической реакции. Таким образом, аллергия и заболевания органов пищеварения, в частности, ГБС имеют тесную причинно-следственную взаимосвязь, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и определении путей их терапевтической коррекции. Кроме того, хронические заболевания органов пищеварения, предшествующие клиническим проявлениям аллергии, predispose к ее развитию и модифицируют течение процесса (истинного аллергического и псевдоаллергического генеза). Следовательно, лечение и профилактика хронических заболеваний ГБС может служить профилактикой развития аллергии вообще. Поэтому все больные, имеющие те или иные проявления аллергии (истинной аллергии, псевдоаллергии) должны быть обследованы на наличие патологии этой важнейшей для организма системы, и в первую очередь, вирусной этиологии (хронического вирусного гепатита).

Разнообразные внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита необходимо дифференцировать с нежелательными побочными эффектами, нередко наблюдающимися при проведении специфической противовирусной терапии. Интерфероны (α, β и γ) - цитокины, продуцируемые клетками в ответ на антигенную стимуляцию. Они используются в терапии различных заболеваний, в том числе вирусной этиологии. Назначение интерферона-α (INF-α) является стандартной терапией хронического вирусного гепатита С. В 5% до 12% случаев у больных хроническим вирусным гепатитом (B, C, delta), получавших только INF-α или INF-α в сочетании с рибавирином, отмечают как местные, так и диффузные побочные реакции кожи (сыпь, алопеция, герпес, эритема, индурация в месте введения и реже - некроз).

Чаще всего экземоподобные повреждения кожи, локализующиеся в основном на конечностях, иногда ассоциированные с фотосенсибилизацией. Обычно они развиваются между вторым и четвертым месяцами терапии. Развитие фотодерматоза при HCV связывают с рибавирином, который является потенциальным фотосенсибилизирующим препаратом [57]. Гистологические исследования кожи больных показали периваскулярную и мононуклеарную инфильтрацию. Кожное тестирование неинформативно. Улучшение отмечается после прерывания лечения. Есть сообщение об интерферон-индуцированном саркоидозе у больных

вирусным гепатитом С, получавших INF-а и рибавирин [28]. Кожный саркоидоз развился через 3 месяца после начала комбинированной терапии. Прерывание лечения привело к самопроизвольной регрессии повреждений. INF-а стимулирует Th1-лимфоциты. В дополнение к антивирусному действию, рибавирин также стимулирует Th1. Действительно, комбинация INF-а и рибавирина повышает Th1-тип иммунного реагирования, вызывающего гранулематозную реакцию. Было показано, что INF-а редко (3,3%) индуцирует иммуноопосредованные дерматологические нарушения, особенно красный плоский лишай [32]. Развитие этих нарушений может отражать субклинический или скрытый аутоиммунный фон. Роль интерферона в индукции болезней кожи или его влияние на течение некоторых дерматозов известна. Описана интерферон-индуцированная экзема у атопиков, инфицированных HCV. Интерферон, вероятнее всего, стимулирует экзему через иммуномодуляцию. Подобные реакции наблюдались при развитии индуцированного интерфероном псориаза [23]. Применение цитокина оказывает влияние на уровень общего IgE при атопии. После терапии интерфероном отмечено умеренное, но статистически значимое, увеличение уровня в сыворотке общего IgE [38]. К побочным эффектам интерферонотерапии относятся и легочные осложнения, типа внутритканевого пневмонита, бронхоолита, облитерирующей пневмонии. Описан побочный эффект INF-а при лечении больных хроническим гепатитом С в виде обострения бронхиальной астмы [24].

На фоне лечения интерфероном отмечались повреждения непосредственно в месте введения, либо на других участках кожи, механизмы, развития которых неизвестны. Использовались интрон, роферон и в некоторых случаях - рибавирин. Кожные пробы с INF-а (накожные пробы, тест уколом, другие кожные реакции) были отрицательными, что исключает иммунологический (спе-

цифический, истинный аллергический) механизм его непереносимости. Появление эритемы в зоне введения препарата является угрожающим признаком развития некроза. В подобных случаях авторами рекомендуется изменять места введения препарата [34,54].

Особого внимания заслуживает вакцинопрофилактика вирусного гепатита. Иммунизация HBV эффективна и безопасна, побочные реакции, на которую описаны меньше чем в 0,1% случаев. Кожные побочные эффекты на вакцинацию проявляются в виде лихеноидных реакций и красного плоского лишая. Гистологически отмечаются лихеноидные и псевдолимфоматозные элементы. Реакции могут быть обусловлены сенсибилизацией к составной части вакцины (thiomersal), подтвержденные аппликационными тестами, либо следствием сенсибилизации против кератиноцитов (поверхностных антигенов, экспрессированных на эпителии HBV или подобном эпителии) - Т-клеточноопосредованная реакция подобная реакции "трансплантат против хозяина" [55].

Итак, в клинике внутренних болезней внеорганные проявления хронической патологии ГБС, в том числе вирусной этиологии, нередко выходят на первый план, подавляя классические симптомы (синдромы) основного заболевания. Это затрудняет диагностику и своевременное проведение целенаправленной этиотропной и патогенетической терапии патологии ГБС. Поэтому всем больным, имеющим те или иные непрерывно-рецидивирующие внепеченочные проявления, не "отвечающим" на классическую, чаще симптоматическую терапию, необходимо оценить состояние ГБС, и в первую очередь исключить хронические заболевания печени вирусной этиологии. Это поможет установить механизмы возникновения внеорганных проявлений и определить пути этиопатогенетически обоснованной терапии как основного заболевания ГБС, так и его внепеченочных симптомов (синдромов).

ABOUT THE MECHANISMS OF THE FORMATION OF EXTRAORGAN SIGNS OF LIVER PATHOLOGY

S.V. Smirnova

(State Medical Research Institute for Northern Problems of RAMS, Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk, Russia)

Extraorgan manifestations of chronic pathology of hepatobiliary system are often critical and suppress classical clinical picture of the main disease. The review represents detailed analysis of various mechanisms of the formation of extrahepatic manifestations. Special attention is paid to the causes and the results, the interconnection between allergy and the diseases of digestive tract organs, describing possible immune pathological and nonimmunological pathogenesis links in common. Besides, we focused on unfavorable side affects while introducing specific antiviral therapy against chronic virus hepatitis, which should be differentiated with its extrahepatic manifestations.

Литература

1. Агафонова Е.В., Булатова И.В., Смирнова Л.Р. и др. Степень кишечного дисбактериоза влияет на развитие вторичной иммунной недостаточности у детей с аллергическими заболеваниями // Тез. докл. 1-го Съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992. - Новосибирск. 1992. - С.9.
2. Ваначева Л.Н., Сазанова Н.Е., Ефимова Н.М. и др. Гастроинтестинальная аллергия у детей с пищевой непереносимостью // Проблемы иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии. - Ниж. Новгород, 1991. - С.132-136.

3. Гавура В.В. Аллергические заболевания у больных вирусным гепатитом В // *Врачеб. дело.* - 1988. - №11. - С.97-99.
4. Дворяковский И.В., Мамедова Р.Ю., Никитина И.П. и др. Состояние желчевыводящих путей и поджелудочной железы у детей с аллергодерматозами // *Вопр. охраны материнства и детства.* - 1988. - №7. - С.8-10.
5. Дорофейчук В.Г., Бейер Л.В., Луканова А.В. и др. Формирование аллергической готовности при кишечном дисбактериозе у детей с патологией органов пищеварения // *Проблема иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии.* - Ниж. Новгород. 1991. - С.114-118.
6. Закирходжаев Ш.Я., Гафуров Ф.З., Казимова Г.В. и др. Изучение иммунного статуса у больных хроническим персистирующим гепатитом и циррозом печени // *Оценка иммунного статуса и его коррекция при различных патологических состояниях: Сб. науч. тр.* - Ташкент, 1988. - С.34-36.
7. Каликштейн Д.Б., Вышнепольский Ю.А. Аллергия и бактериальный холецистит // *Труды Моск. обл. НИ клинич. ин-та.* - 1980. - Т.26. - С.140-142.
8. Никольский П.В. *Болезни кожи.* - М.: Госиздат, 1930. - 129 с.
9. Ногаллер А.М. Аллергия и заболевания пищеварительного тракта // *Вопросы иммунологии и аллергии в гастроэнтерологии.* - Рязань, 1977. - С.6-12.
10. Покровская Г.Я., Зорин С.Н., Мазо В.К. и др. Количественное определение антигенных структур белка в дуоденальном содержимом у больных с пищевой аллергией и гастроэнтерологическими заболеваниями // *Врачеб. дело.* - 1984. - №9. - С.21-25.
11. Полуэктова Л.Е., Граудиня Ж.П., Силонова Г.И. и др. Изучение функциональной активности антителозависимых и естественных киллеров крови больных хроническими воспалительными заболеваниями печени // *Экспериментальное исследование патологических процессов.* - Рига, 1988. - С.57-62.
12. Поспелов А.И. *Руководство к изучению кожных болезней.* - М., 1905. - 188 с.
13. Скопиченко Н.Ф., Дорошева В.Д., Нестеренко В.Н. Аллергические реакции у больных хроническим холециститом // *Профилактика, диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени.* - Киев, 1971. - С.149-151.
14. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии). - Красноярск: Гротеск, 1997 - 220 с.
15. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Патогенез истинной аллергии и псевдоаллергии: Учебно-методическое пособие. - Красноярск-Москва, 2002. - 21 с.
16. Толпегина Т.Б., Бурнашова Р.Х. Хронический холецистит и аллергия. - Казань: Изд-во ун-та, 1969.-87 с.
17. Тухарели Т.А. Комплемент и его титр при некоторых заболеваниях печени: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Тбилиси, 1973. - 24 с.
18. Чебуркин А.А., Чистяков Г.М., Прыткина М.В. Холодовая аллергия у детей // *Рос. вести, перинатологии и педиатрии.* - 1996. - №1. - С.56-59.
19. Чистяков Г.М., Чебуркин А.А., Стефани Д.В. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии у детей // *Хроническая и инфекционная гастроэнтерологическая патология у детей.* - М., 1991.-С.123-133.
20. Чубенко С.С., Толмач Д.В. Роль заболеваний органов пищеварения в развитии дерматозов // *Врачеб. дело.* - 1989. - №6. - С.28-30.
21. Шапошников А.В. Роль аллергии в патогенезе острого и хронического холецистита // *Иммунологические, генетические и энзимологические факторы в этиологии, патогенезе и клинике внутренних болезней.* - М., 1974. - Т.2. - С.109-110.
22. Arase Y., Ikeda K., Murashima N. et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection // *Intern. Med.* - 1998. - Vol.37, N.10. - P.836-840.
23. Berger L., Descamps V, Marck Y. Alpha interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus: 4 case reports // *Ann. Dermatol. Venercol.* - 2000. - Vol.127, N.1. - P.51-55
24. Bini E.J., Weinshel E.H. Severe exacerbation of asthma: a new side effect of interferon-alpha in patients with asthma and chronic hepatitis C // *Mayo Clin. Proc.* - 1999. - Vol.74, N.4. - P.367-370.
25. Braun S., Ramaker J, Dippel E. et al. Schonlein-Henoch purpura associated with hepatitis B in a patient with HIV infection // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2001. - Bd.126, N.5. - P.103-107.
26. Calista D., Landi G. Lichen planus, erythema nodosum, and erythema multiforme in a patient with chronic hepatitis C // *Cutis.* - 2001. - Vol.67, N.6. - P.454-466.
27. Cho S., Chang S.E., Kim K.R. et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia presenting as reticulate purpura and bullae in a patient with hepatitis B virus infection // *Exp. Dermatol.* -2001. - Vol.26, N.6. - P.513-517.
28. Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V. et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases // *Br. J. Dermatol.* - 2002. - Vol. 146, N.2. - P.320-324.
29. Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L. et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history // *J. Clin. Epidemiol.* - 2002. - Vol.55, N.10. - P.982-989.
30. Cribier B., Heid E., Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases // *Int. J. Dermatol.* - 1998. - Vol.37, N.9. - P.667-672.
31. Cribier B.J., Santinelli F., Schmitt C. et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study // *J. Arch. Dermatol.* - 1999. - Vol.135, N.11. - P.1335-1339.
32. Dalekos G.N., Christodoulou D., Kistis K.G. et al. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998. - Vol.10, N. 11. - P.933-939.
33. De Filippi F., Castelli R., Cicardi M. et al. Transmission of hepatitis G virus in patients with angioedema treated with steam-heated plasma concentrates of CI inhibitor // *Transfusion.* - 1998. - Vol.38, N.3. - P.307-311.
34. Dereure O., Raison-Peyron N., Larrey D. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients // *Br. J. Dermatol.* - 2002. - Vol.147, N.6. - P.1142-1146.
35. Dupont C. Mecanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire // *Rev. fr. allergol. et immunol.* - 1993. - Vol.33, N.3. - P.204-208.
36. Gala Ortiz G., Cuevas Agustin M., Erias Martinez P. et al. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 2001. - Vol.86, N.6. - P.696-698.

37. Gellert J., Teschke R. Chronisch-aktive lupoide Hepatitis // Verdauungskrankheiten. - 1987. - Bd.5, N.3. - P.86-89.
38. Gonzalez-Quintela A., Alende M.R., Lojo S. et al. Total serum IgE levels in chronic hepatitis C: influence of interferon alpha therapy // Int. Arch. Allergy Immunol. - 2001. - Vol.125, N.2. - P.176-181.
39. Gungor E., Cirit A., Alii N. et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and cryoglobulinemia in patients with leukocytoclastic vasculitis // Dermatology. - 1999. - Vol.98, N.1. - P.26-28.
40. Hournan M.H., Ben Ghorbel I., Lamoum M. et al. Leukocytoclastic vasculitis, cryoglobulinemia and medullary aplasia associated with hepatitis C // Tunis Med. - 2001. - Vol.79, N.6-7. - P.398-400.
41. Ibrahim H.A., Baddour M.M., Morsi M.G. et al. Should we routinely check for hepatitis B and C in patients with lichen planus or cutaneous vasculitis? // East Mediterr. Health J. - 1999. - Vol.5, N.1. - P.71-78.
42. Kalinke D.U., Wuthrich B. Purpura pigmentosa progressiva in type III cryoglobulinemia and tartrazine intolerance. A follow-up over 20 years // Hautarzt. - 1999. - Vol.50, N.1. - P.47-51.
43. Kaplanski G., Marin V., Maisonneuve T. et al. Increased soluble p55 and p75 tumour necrosis factor-alpha receptors in patients with hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia // Clin. Exp. Immunol. - 2002. - Vol.127, N.1. - P.123-130.
44. Kapur N., Tympanidis P., Colville C., Yu R.C. Long-term follow-up of a patient with cutaneous vasculitis secondary to mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus // Clin. Exp. Dermatol. - 2002. - Vol.27, N.1. - P.37-39.
45. Magro C.M., Crowson A.N. Sterile neutrophilic folliculitis with perifollicular vasculopathy: a distinctive cutaneous reaction pattern reflecting systemic disease // J. Cutan. Pathol. - 1998. - Vol.25, N.4. - P.215-221.
46. Mangia A., Andriulli A., Zenarola P. et al. Lack of hepatitis C virus replication intermediate RNA in diseased skin tissue of chronic hepatitis C patients // J. Med. Virol. - 1999. - Vol.59, N.3. - P.277-280.
47. Mega H., Jiang W.W., Takagi M. Immunohistochemical study of oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus // Oral Dis. - 2001. - Vol.7, N.5. - P.296-305.
48. Metcalfe D.D. Food hypersensitivity // J. Allergy Clin. Immunol. - 1984. - Vol.73, N.6. - P.749-762.
49. Nakaji M., Igaki N., Moriguchi R. et al. A case of hepatitis B virus carrier complicated with nephrotic syndrome // Nippon Jinzo Gakkai Shi. - 2000. - Vol.42, N.5. - P.388-393.
50. Podanyi B., Lengyel G., Harsing J. et al. Skin diseases associated with chronic hepatitis C // Orv. Hetil. - 1998. - Vol.139, N.44. - P.2633-2637.
51. Polat Eyigun C., Yasar Avci I., Sengul A. et al. Immune status of individuals with different clinical courses of HBV infection // Hepatogastroenterology. - 1999. - Vol.46, N.27. - P.1890-1894.
52. Ramos-Casals M., Cervera R., Yague J. et al. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients // Semin. Arthritis Rheum. - 1998. - Vol.28, N.3. - P.200-205.
53. Samuel H., Nardi M., Karparkin M. et al. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements // Br. J. Haematol. - 1999. - Vol.105, N.4. - P.1086-1091.
54. Sparsa A., Loustaud-Ratti V., Liozon E. et al. Cutaneous reactions or necrosis from interferon alpha: can interferon be reintroduced after healing? Six case reports V. // Rev. Med. Interne. - 2000. - Vol.21, N.9. - P.756-763.
55. Stavrianas N.G., Katoulis A.C., Kanelleas A. Papillonodular lichenoid and pseudolymphomatous reaction at the injection site of hepatitis B virus vaccination // Dermatology. - 2002. - Vol.205, N.2. - P.166-168.
56. Stein R.H., Phelps R.G., Sapadin A.N. Cutaneous polyarteritis nodosa after streptococcal necrotizing fasciitis // Mt. Sinai. J. Med. - 2001. - Vol.68, N.4-5. - P.336-338.
57. Stryjek-Kaminska D., Ochsendorf F., Roder C. et al. Photoallergic skin reaction to ribavirin // Am. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol.94, N.6. - P.1686-1688.
58. Thomas H.C., Villiers D.D., Potter B. et al. Immune complexes in acute and chronic liver disease // D.D. Villiers, B. Potter et al. // Clin. Exp. Immunol. - 1978. - Vol.31, N.2. - P.150-157.
59. Urbach E. Klinik und Therapie der allergischen Hautkrankheiten. - Wien, 1935. - 288 p.
60. Walker W.A., Block K.J. Gastrointestinal transport of macromolecules in the pathogenesis of food allergy // Ann. Allergy. - 1983. - Vol.51, N2 (p2). - P.240-245.

О ВИННИК Ю.С., ЧЕРДАНЦЕВ Д.В., МАРКОВА Е.В., КОНОВАЛЕНКО А.Н., ПЕРВОВА О.В., МИЛЛЕР М.С. -

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАНКРЕАТИТА

*Ю.С. Вуш.ук, Д.В. Черданцев, Е.В. Маркова, А.Н. Коноваленко,
О.В. Первова, М.С. Миллер.*

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и МАН ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра общей хирургии, зав. - д.м.н., проф. М.И. Гульман, Красноярский государственный университет, ректор - д.ф.м.н., проф. А.С. Проворов, кафедра биохимии и физиологии человека и животных, зав. - д.м.н., проф. А.А. Савченко)

Резюме. Статья представляет обзор литературы, в котором освещены вопросы генетической предрасположенности к панкреатиту. Обсуждается роль генетического полиморфизма трипсина и механизмов, обеспечивающих его активацию и ингибирование. Кроме того, уделяется внимание системе детоксикации ксенобиотиков, провоспалительным цитокинам

Ключевые слова: панкреатит, генетические аспекты.