

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.5-002-056.3

© О. В. Бакалець

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗАХ

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗАХ – У статті висвітлено узагальнення результатів досліджень останнього десятиліття, присвячених патогенезу алергодерматозів. Розглянуто роль спадковості, етіологічні та патогенетичні аспекти розвитку алергічного процесу при цій патології. Чималу увагу присвячено змінам показників гуморального та клітинного імунітету як в цілому організмі, так й у місці алергічного запалення.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ – В статье отражено обобщение результатов исследований последнего десятилетия, посвященных патогенезу алергодерматозов. Рассмотрена роль наследственности, этиологические и патогенетические аспекты развития аллергического процесса при этой патологии. Немалое внимание уделено изменениям показателей гуморального и клеточного иммунитета как в организме в целом, так и в месте аллергического воспаления.

MECHANISMS OF ALLERGIC REACTION DEVELOPMENT AT ALLERGIC DERMATOSES – The article adduces the synthesis of the results of researches during the last decade, which are devoted the pathogenesis of allergic dermatosis. It was examined the role of heredity, etiologic and pathogenetic aspects of allergic process in this pathology. Considerable attention is given to the changes of humoral and cellular immunity in the body as a whole, and at place of allergic inflammation.

Ключові слова: алергодерматоз, алерген, лімфоцит, імуноглобулін.

Ключевые слова: алергодерматоз, алерген, лимфоцит, иммуноглобулин.

Key words: allergodermatosis, allergen, lymphocyte, immunoglobulin.

Стрімкий розвиток сучасної цивілізації призвів до погіршення якості навколишнього середовища, а це, у свою чергу, загрожує здоров'ю і життю людей. Як зазначалося у доповіді ВООЗ “Профілактика хвороб шляхом створення здорових навколишніх умов” (2006 р.), тільки оздоровленням навколишнього середовища щорічно можна запобігти до 13 млн смертельних випадків. Негативний вплив факторів навколишнього середовища зумовлює до 25 % всіх хвороб у світі й близько 30 % у регіонах Африки й південніше від Сахари. Слід зазначити, що алергічні хвороби серед них складають до 35 %, в їх структурі алергічна патологія шкіри становить 12–43 %, а у віковій групі старше 60 років – майже 60 %. На Україні за останні 10 років відзначається щорічне зростання захворюваності на atopічний дерматит у дітей – до 10 % [1]. Серед дорослих світовий показник захворюваності дорівнює 15 на 1000 населення [2].

Алергодерматози (АД) – це група захворювань шкіри, одним із важливих ланцюгів патогенезу яких є алергічний характер патологічного процесу – наявність сенсibiliзації. Найпоширеніші серед них – atopічний дерматит (АтД), алергічний контактний дерматит, кропив'янка [3, 4].

За даними вітчизняних авторів, АД, як правило, мають тенденцію до хронічного перебігу з частими затяжними рецидивами, резистентністю до традиційних методів лікування, що є причиною тривалої непрацездатності пацієнтів [5, 6].

Алергічний процес трапляється як набута здатність організму специфічно реагувати на різноманітні чужорідні речовини зовнішнього середовища або власні змінені високомолекулярні речовини та клітини [7–9]. Загалом алергічна реакція несе в собі елементи захисного механізму, оскільки вона намагається локалізувати бактерійні алергени, що потрапили в організм, утворення імунних комплексів сприяє видаленню антигену з крові тощо. Разом з тим, алергічні реакції викликають пошкодження власних тканин, а це, у свою чергу, призводить до розвитку алергічних захворювань [8, 10].

Причиною алергічних захворювань є алерген. Властивостей алергенів за певних умов можуть набувати практично всі високо- і низькомолекулярні сполуки органічної та неорганічної природи (алергени і гапteni). Розрізняють екзоалергени, які є в оточуючому людині середовищі: побутові, харчові, епідермальні, грибові, мікробні, вірусні, гельмінтні, інсектні, пилкові, медикаментозні, прості хімічні сполуки. На відміну від них ендоеалергени постійно знаходяться в організмі людини, але оточені щільною капсулою і не потрапляють у загальний кровообіг, тому проявляють себе лише при пошкодженні бар'єрів (травма, патологічний процес) [4, 11–13].

Інтенсивність алергічної реакції залежить від природи алергену, експозиційної дози, шляху потрапляння антигену, генотипу індивідуума, стану імунної системи, а також від факторів зовнішнього середовища (температури повітря, вологості, швидкості вітру тощо).

Алергічна схильність (або atopічний статус) достатньо добре відома. Доказано, що АтД, асоційований з HLA-Bw35, його поєднання з ринітом можливе за наявності HLA-Bw40, а з бронхіальною астмою – у осіб з HLA-B12, atopічна екзема виявляється при HLA-A1 і HLA-B8 (одночасно). Описано також генетично зумовлену гіперпродукцію IgE (HLA-Dw2), що успадковується за аутосомно-рецесивним типом і проявляється протягом 1-го року життя [10].

Потрапляння в організм алергену викликає його сенсibiliзацію – імунологічно опосередковане підвищення чутливості. Часто сенсibiliзована людина може бути практично здорова до того часу, доки в її організм повторно не потрапляє алерген. Тоді розвивається алергічний процес, який проходить у 3 стадії:

– 1 стадія (імунологічна) охоплює всі зміни в імунній системі, що виникають з моменту потрапляння алергену в організм, утворення антитіл і (або) сенсibili-

зованих лімфоцитів та сполучення їх з алергеном при повторному контакті або при його персистенції в організмі;

– 2 стадія (патохімічна, або стадія утворення медіаторів) полягає в утворенні біологічно активних медіаторів після виникнення комплексів між алергеном і антитілами або сенсibiliзованими лімфоцитами;

– 3 стадія (патофізіологічна) – стадія клінічних проявів. Вона характеризується патогенною дією медіаторів, що утворились, на різні клітини, тканини і органи [12].

Немалий інтерес вчених викликає і механізм алергічного запалення. Ще в 1975 році P. Gell і R. Coombs [7–10, 12] описали 4 типи алергічної реакції.

I тип (реагінний, IgE-залежний) зумовлений утворенням цитотропних антитіл перш за все імуноглобулінів (Ig) E (реагінів), менше антитіл класу IgA, IgG₄, які фіксуються на опасистих клітинах, базофілах і зв'язуються з алергенами, що циркулюють у крові. Імунний комплекс реагін-алерген, що утворився, призводить до дегрануляції мастоцитів, зміни їх мембран і вивільнення гранул, які містять гістамін, серотонін, ацетилхолін, повільнореагуючу субстанцію та інші біологічно активні речовини. Вони провокують спазм гладких м'язів і підвищення проникливості капілярів.

II тип (цитотоксична гіперчутливість) виникає при взаємодії антитіла з алергеном або гаптеном, який зв'язаний з поверхнею клітини. В реакції беруть участь комплемент і клітини-кілери (К-клітини), а в ролі антитіла можуть бути імуноглобуліни класів M, G, вони, у свою чергу, активують комплемент. Для індукції цієї реакції необхідно, щоб клітина набула аутоалергенних властивостей, наприклад при пошкодженні її медикаментами, бактерійними ензимами, вірусами. Розрізняють три механізми лізису клітин-мішеней:

– комплементарний, котрий здійснюється за участі активізованого комплементу, що призводить до пошкодження мембран і виходу назовні білків та інших речовин;

– внутрішньоклітинний цитоліз опсонізованого антигену в макрофазі під впливом лізосомальних ферментів;

– антитілозалежна клітинна цитотоксичність, зумовлена К-клітинами за участі IgG.

Цей тип реакції відіграє важливу роль в імунітеті для захисту організму людини від бактерій, вірусів, атипичних клітин. Але, якщо здорові клітини людини, під впливом зовнішніх несприятливих факторів, стають антигенами, реакція із захисної переходить у пошкоджувальну – алергічну [10].

III тип (реакція пошкодження імунними комплексами, або феномен Артюса) реалізується через надлишок комплексів антиген-антитіло, які фіксують і активізують C3-компонент комплементу. Реакція розвивається за схемою: IgG → імунні комплекси → комплемент. Патологічне пошкодження клітин частіше відбувається там, де імунні комплекси затримуються – у шкірі (дерматити), в нирках (гломерулонефрит), легенях (альвеоліт).

IV тип – сповільнена гіперчутливість, або клітинно-опосередковані імунні реакції. Антигенами при цьому типі можуть бути мікроби, найпростіші, гриби, медикаменти, хімічні речовини. Вони викликають сенсibili-

зацію Т-лімфоцитів, котрі при повторному контакті з алергеном виділяють понад 30 різних медіаторів, що діють на клітини крові й тканини через відповідні рецептори. Отже, це чисто клітинний феномен.

Пізніше було виділено реакції V і VI типів. V тип зумовлений IgG, спрямований проти рецепторів клітин, які або стимулюють їх функції, наприклад синтез тиреоглобуліну, або блокують утворення інсуліну. VI тип – неспецифічна гіперчутливість, що реалізується через активацію комплементу за альтернативним шляхом і наступну адгезію комплексів до еритроцитів та лейкоцитів [10, 12, 14–18].

Слід зауважити, що в розвитку алергічних захворювань беруть участь декілька механізмів. Однак можливе виділення основного, провідного механізму.

Алергічний процес при АД представляє особливий інтерес з огляду на те, що шкіра є складною гомеостатичною системою. З одного боку, її стан визначається функцією всіх органів і систем організму, з іншого – шкіра як покривний орган перебуває під постійним подразнювальним і пошкоджувальним впливом зовнішнього середовища.

Крім того, разом із вже добре відомими захисними функціями шкіра виконує ще одну – імунну. Спостереження останніх років доводять, що в ній є власна лімфоїдна тканина (skin-associated lymphoid tissue, SALT), до складу якої входять епідермальні антигенпрезентуючі клітини, здатні до медіаторної активації Т- і В-лімфоцитів і здійснення імунної відповіді.

Особливе значення в функціях SALT мають кератиноцити, білі відросчаті епідермоцити (BBE, клітини Лангерганса), епідермотропні Т-клітини (homing T-cells) і “замасковані” BBE (veiled cells), що продукують різноманітні медіатори [10, 19].

Шкіра є периферійним органом з розвинутою капілярною сіткою, де проходить суттєве сповільнення кровотоку, депонування крові, необхідне для обміну між внутрішньосудинними та тканинними компонентами системи мікроциркуляції.

У дермальних структурах сосочкового шару шкіри, в яких первинно розвивається імунне запалення, надзвичайно розвинута дренажна система капілярної лімфатичної сітки, що забезпечує доставку антигенного матеріалу в периферичні лімфоїдні органи – лімфатичні вузли [20–22].

Доведено, що будь-який запальний процес у шкірі (в тому числі й алергічний) проходить з обов'язковим втягненням і як мінімум функціональними змінами перш за все Т-клітинного імунітету [16, 20, 23, 24]. Імунний компонент запалення, що розвивається у шкірі при дерматозах, є його ініціальним ланцюгом.

Зміни імунної системи при АД досить неоднозначні. Всі дослідники виявляють недостатність Т-клітинної ланки імунітету: зменшення кількості Т-клітин у периферичній крові, функціональний дефект їх супресорної субпопуляції [8, 23, 25]. Зміни В-системи проявляються в підвищенні абсолютної і відносної кількості її лімфоцитів [26, 27] або в дисглобулінемії різного типу [20, 27]: підвищенні рівня IgG [20], зниженні рівня IgG і IgM [26, 27], нормальному або підвищеному вмісті IgE [15, 29–33].

Незважаючи на суперечливість вказаних ознак, існують певні зміни показників імунного статусу, за якими

можна виявити домінуючий механізм алергічної реакції в організмі хворого [8, 10]. Так, для I (реагінового, IgE-залежного) типу характерний підвищений вміст IgE, IgG₁, можливе збільшення вмісту IgA, зменшення кількості Т-клітин, Т-супресорів (CD8⁺), змінна кількість Т-хелперів (CD4⁺), підвищення кількості CD25⁺, підвищений вміст IL 4, IL 5, зменшення вмісту γ-інтерферону, незначне підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), нормальна активність комплементу [10, 16, 34]. Зміни імунітету при II типі алергічної реакції (цитотоксичному) проявляються у підвищенні активності комплементу, C5, C8, C9 компонентів комплементу, підвищенні вмісту IgM, IgG, зміні кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, нормальному вмісту IgE. При III типі (пошкодження імунними комплексами) підвищується вміст ЦІК, збільшується кількість IgG, змінюється вміст IgM, рівень IgE нормальний або незначно підвищений, зростає активність комплементу, його C5, C2, C3 компонентів, змінюється кількість регуляторних Т-лімфоцитів, зменшується фагоцитарна активність нейтрофілів. Для сповільненої гіперчутливості (клітинноопосередкованого, IV типу) характерне зменшення або збільшення кількості Т-лімфоцитів, зменшення або збільшення кількості CD4⁺. V тип характеризується появою IgG до рецепторів клітин [8, 10, 16, 34].

Гіперпродукція імуноглобулінів різних класів сприяє утворенню ЦІК різного ступеня складності. На думку деяких авторів, саме ЦІК виступають у ролі “спонукаючого стимулу”, який активізує систему комплементу з наступною фіксацією його на нейтрофілах і пошкодженням мембран клітин.

Таким чином, за останні роки досягнуто значних результатів у вивченні провідних патогенетичних ланок розвитку алергічного процесу шкіри, у розумінні клітинних й гуморальних, захисних й пошкоджувальних його складових. А це, у свою чергу, є запорукою ефективності профілактики та лікування алергодерматозів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Тяжка О. В. Атопічний дерматит у дітей / О. В. Тяжка // Здоров'я України. – 2013. – № 1(24) – С. 30–31.
- Кузнецова О. А. Распространенность и особенности течения дерматозов среди мужчин допризывного и призывного возраста / О. А. Кузнецова // Медицина и образование в Сибири : электронное периодическое научное издание. – 2008. – № 3. – С. 1–4.
- Калюжная Л. Аллергодерматозы / Л. Калюжная // Doctor. – 2003. – № 6. – С. 22–24.
- Барабанов А. Л. Иммуные и метаболические нарушения в патогенезе экземы / А. Л. Барабанов, В. Г. Панкратов // Тезисы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2005. – С. 5.
- Денисенко О. І. Особливості циркадних ритмів показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматози / О. І. Денисенко // Дерматология и венерология. – 2003. – № 1 (19). – С. 58–60.
- Зайков С. В. Сучасні підходи до лікування атопічного дерматиту / С. В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 16–21.
- Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
- Земсков А. М. Клиническая иммунология : учебник для студентов медицинских вузов / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов ; под ред. А. В. Караулова. – М. : Медицинское информационное агентство, 1999. – 604 с.
- Reefer A. J. Analysis of CD25hiCD4+ “regulatory” T-cell subtypes in atopic dermatitis reveals a novel T (H)2-like population / A. J. Reefer // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 121, № 2. – P. 415–422.
- Клиническая иммунология : руководство для врачей / Е. И. Соколов, П. В. Глан, Т. И. Гришина [и др.] ; под ред. акад. РАМН Е. И. Соколова – М. : Медицина, 1998. – 272 с.
- Пухлик Б. М. Лікарям загальної практики: діагностика алергічних захворювань / Б. М. Пухлик // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 1 (02). – С. 85–89.
- Белоусова Т. А. Аллергодерматозы болезни современной цивилизации / Т. А. Белоусова // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – № 2. – С. 1538–1542.
- Иванов О. Л. Атопический дерматит : современные представления / О. Л. Иванов, А. Н. Львов, А. В. Миченко // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – № 12 (19). – С. 1362–1367.
- Гервазиева В. Б. Патогенетические механизмы хронической крапивницы / В. Б. Гервазиева, В. В. Сверановская, Н. А. Сибгатуллина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 4. – С. 49–53.
- Staumont-Salle D. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis / D. Staumont-Salle // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 121, № 4 – P. 962–968.
- Simons F. E. R. Histamine and Hi-Antihistamines. Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th Edition / F. E. R. Simons, C. Akdis // Elsevier. – 2010. – № 2. – P. 1517–1543.
- Kaplan A. P. Chronic urticaria : pathogenesis and treatment / A. P. Kaplan // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2004. – Vol. 114, 3. – P. 465–474.
- Williams H. S. Atopic Dermatitis / H. S. Williams // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 2314–2324.
- Beelen van A. J. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders / A. J. van Beelen // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol.7, № 5. – P. 374–381.
- Хазизов И. Е. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных экземой, атопическим дерматитом, псориазом / И. Е. Хазизов // Клиническая медицина. – 1991. – № 10. – С. 36–39.
- Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells / R. Asero, M. Lorini, S. U. Chong [et al.] // Clinical and experimental allergy. – 2004. – Vol. 34, № 7. – P. 1111–1114.
- Zinkernagel R. M. On immunity against infections / R. M. Zinkernagel // Интерративна антропология. – 2003. – № 1. – С. 6–11.
- Novak N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis / N. Novak, T. Bieber, D. Y. Leung // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 112, № 6. – P. 128–139.
- Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis / E. Ozkaya // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – Vol. 52. – P. 579–582.
- Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice / W. Lin, N. Truong, W. J. Grossman [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 116. – P. 1106–1115.
- Бородай Я. А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов / Я. А. Бородай // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 6. – С. 20–22.
- Эртнеева И. Я. Клинико-иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом при лечении препаратами линии акри дерм / И. Я. Эртнеева, Е. В. Матушевская, Е. В. Свирицевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 39–44.
- Moses S. Pruritus / S. Moses // Am. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68, № 6. – P. 1135–1142.

29. Типы продукции специфического IgE и их уровень к разным классам аллергенов в сыворотках крови детей, больных atopическим дерматитом / В. И. Пыцкий, Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, О. Е. Ищенко // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4. – № 3. – С. 122–124.

30. Cooper D. IgE-dependent activation of T cells by allergen in atopic dermatitis: pathophysiologic relevance / D. Cooper, J. Hales, R. Camp // The Journal of investigative dermatology. – 2004. – Vol. 123, № 6. – P. 1086–1091.

31. Association studi of mast cell chymase polymorphisms with atopu / S. Weidinger, L. Rummeler, N. Klopp [et al.] // Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P. 1256–1261.

32. Horvatova M. Human eosinophils as potent inflammatory cells and their apoptosis / M. Horvatova // Bratislavske lekarske listy. – 2004. – Vol. 105, № 10–11. – P. 359–361.

33. Kimata H. Selective enhancement of production of IgE, IgG4, and Th2-cell cytokine during the rebound phenomenon in atopic dermatitis and prevention by suplatast tosilate / H. Kimata // Annals of allergy, asthma and immunology. – 2009. – Vol. 82, № 3. – P. 293–295.

34. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromallymphopietin transgene specifically in the skin / J. Yoo, M. Omori, D. Gyarmati [et al.] // Experimental Medicine. – 2005. – Vol. 202. – P. 541–549.

Отримано 27.05.13