

ДИСКУССИЯ

© Чебуркин А. В., Репина Е. А., 2003

А. В. Чебуркин, Е. А. Репина

О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ АТОПИЧЕСКИХ И ПСЕВДОАТОПИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Кафедра педиатрии РМАПО (зав. проф. Н. А. Коровина), Москва

Разнообразие этиологических и патогенетических факторов, лежащих в основе так называемых атопических заболеваний (бронхиальной астмы, дерматита, ринита и др.), дает основание рассматривать эту группу болезней не только с позиций IgE-зависимых реакций. В монографиях по атопии, программных документах и формулярах обращает на себя внимание отсутствие единой трактовки терминов и определений, касающихся перечисленных заболеваний. Признанию вариантов атопической и неатопической бронхиальной астмы (БА) [14] противоречит точка зрения, соответственно которой БА рассматривается только как иммунопатологическое IgE-зависимое заболевание [1, 7]. Аналогичная нечеткость трактовки терминов и понятий имеет место в Программе по атопическому дерматиту (АД) (2000): «Заболевания кожи, фенотипически близкие атопическому дерматиту, но не имеющие атопической основы патогенеза, не являются атопическим дерматитом». Если атопия — это только IgE-опосредованная аллергия, то как в таком случае терминологически обозначить псевдоаллергические (либераторные) дерматиты, патогенетически и клинически во многом аналогичные IgE-зависимому? Например, для аллергической и псевдоаллергической крапивницы характерен единый механизм каскадного высвобождения медиаторов тучной клетки и сходная клиническая картина; следует ли все неаллергические варианты крапивницы обозначать как псевдоаллергические? Необходимо также расшифровка вариантов АД в МКБ X (1992).

Вероятно, вышеперечисленные заболевания можно только условно отнести к группе атопических, имея в виду эпонимическое значение термина «атопия» (от греч. *atoros* — необычный; необычная болезнь) и относительную общность морфологической и клинической картины независимо от ее этиологии (иммунологической фазы). В таком случае к диагнозу каждого атопического заболевания необходимо дополнение (как при БА), характеризующее его этиологический и патогенетический вариант [14].

Известно, что клиническая картина атопических заболеваний с возрастом становится более четкой, например, определить диагноз АД, его патогенетические и клинические варианты у детей раннего возраста значительно сложнее, чем у более старших детей и взрослых.

С целью уточнения патогенетических вариантов атопических реакций нами был проведен анализ историй болезни 266 детей в возрасте от 4 мес до 12 лет, проходивших обследование в консультативной поликлинике и отделениях Тушинской детской городской больницы.

В направлениях на консультацию из детских учреждений основные заболевания — дерматит, крапивница, повторный обструктивный бронхит, ринит, бронхиальная астма — расценивались как аллергические (атопические). Обращение аргументировалось отсутствием заметного эффекта от проводимого лечения, ухудшением состояния и необходимостью решения вопроса о специальном обследовании и долгосрочной терапии.

С учетом особенностей клинических и лабораторных показателей выделено 3 основных варианта патогенеза перечисленных заболеваний. Иначе говоря, выделены 3 группы детей, у которых реакции на антигены и вещества-либераторы различались по патогенезу, но были сходны по клинической картине, определяющей нозологическую единицу — АД, обструктивный бронхит и др.

В 1-ю группу вошли 120 детей с четкими данными анамнеза, указывающими на наследственную предрасположенность к атопическим заболеваниям: в семье больны родители и близкие родственники типичными формами атопических заболеваний (обследованы, получали соответствующую терапию). У всех этих детей также отмечалось типичное начало заболевания (дерматит, астма, ринит, крапивница) с эпизодами обострения и тяжелого состояния (у 40% детей). В 36% случаев сочетанной атопической патологии каждое заболевание также имело типичную симптоматику.

В лабораторных анализах обращал на себя внимание высокий уровень общего IgE (у 85% детей) и высокие показатели сенсибилизации к одному или двум аллергенам по уровню специфических IgE и кожным пробам. Чаще определяли сенсибилизацию к домашней пыли и пищевым продуктам, белкам коровьего молока.

62 ребенка 2-й группы по данным анамнеза не имели очевидной семейной предрасположенности к атопическим заболеваниям. Некоторые родители отмечали у себя реакции, чаще всего на лекарства и продукты питания, в виде гиперемии лица, крапивницы, отека Квинке, ринита, кашля; у отдельных родственников был полли-

ноз. Характерной особенностью этой группы детей являлась предрасположенность к частым вирусно-бактериальным заболеваниям респираторного тракта (ОРВИ, ринит), а также пиодермиям и дерматитам — инфекционному и себорейному. Большинство детей числились в группе часто болеющих. У 4% детей с повторным обструктивным бронхитом на фоне ОРВИ в дальнейшем констатировали эпизоды инфекционно-аллергической БА. АД не имел типичной локализации и стадийности развития (везикул, мокнутия и др.), часто сочетался с инфекционным, себорейным и пеленочным дерматитами, что затрудняло диагностику. Обострение дерматита нередко было связано с присоединившейся ОРВИ, однако в ряде случаев вирусная инфекция вызывала ремиссию АД, что можно объяснить активацией клеточного звена иммунитета и снижением продукции IgE. У 5 детей дерматит сопутствовал клинической картине первичного иммунодефицита (комбинированного швейцарского типа, синдрома Вискотта—Олдрича, синдрома Незелофа, недифференцированного иммунопареза).

В лабораторных анализах обнаружены нормальные и умеренно повышенные уровни общего IgE с их нарастанием при повторном обследовании по мере прогрессирования atopического процесса (у 26% детей). Невысокие уровни специфических IgE определяли чаще всего к пищевым и инфекционным антигенам, причем более чем у 50% детей констатирована полиаллергия, что в ряде случаев подтверждено результатами кожных проб. В иммунограмме у 40% детей имелось снижение количества супрессоров (CD8), стабильно низкие уровни сывороточного IgA (у 5 детей), снижение фагоцитарной активности (24 ребенка). У 1/3 детей в анализах крови выявлялись лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, моноцитоз.

Главными отличительными признаками у 84 детей 3-й группы были следующие.

Во-первых, отсутствие atopических заболеваний в семье; в то же время относительно чаще отмечены случаи ревматизма, СКВ, подагры и нервно-психических заболеваний.

Во-вторых, у 42 детей (51%) констатирован экссудативный тип конституции (блондины с повышенной реактивностью кожи и слизистых оболочек), у 18 детей (21%) — нервно-артритический (повышенная возбудимость, привычная рвота, предрасположенность к дисметаболической нефропатии).

В-третьих, в клинической картине дерматита, который трактовался как atopический, у детей с экссудативным типом конституции преобладали элементы интритриго, экзематозные элементы на туловище, пятнисто-папулезная экзантема. У детей с нервно-артритической конституцией имелись элементы нейродермита. Повторные эпизоды обструктивного бронхита (более 4) у 16 детей 3-й группы явились основанием для диагноза БА. В начале обструктивные состояния развивались на фоне манифестной симптоматики ОРВИ, в дальнейшем приступы наблюдались без явных признаков респираторной инфекции. Достоверно определить провоцирующие приступы факторы в большинстве случаев не удавалось; предположительно к либераторам относили пищевые продукты, бытовые вещества (пыль, краски, дым и др.). Не исключали роль подострой (субклинической) инфекции, лекарств. Эпизоды крапивницы у 12 детей 3-й группы морфологически были сходны с IgE-зависимой крапивницей и отеком Квинке.

В-четвертых, несмотря на сходную с atopическими реакциями клиническую картину, у детей 3-й группы ни

одно из проведенных исследований достоверно не подтверждало участия в патогенезе заболевания IgE антител: уровень общего IgE был нормален или умеренно повышен, нарастания исходно невысокого титра антител к различным классам антигенов не обнаружено, при кожном тестировании дифференцированной реакции на различные вещества (пищевые, пыльцевые, бактериальные) не получено. Показатели иммунограммы (количество Т-, В-лимфоцитов, супрессоров, хелперов) были в пределах нормы.

Анализ вариантов патогенеза atopических реакций представлен в работах отечественных и зарубежных авторов [1, 5, 6, 14]. Однако ряд практических вопросов, как отмечено выше, остаются дискуссионными, поэтому желательна систематизация сложных данных о патогенезе atopических реакций для более четкой формулировки диагноза и проведения дифференцированной терапии. Систематизация особенно важна для практики педиатра, которому необходимо учитывать схемы возрастных периодов формирования биохимических систем реагирования, в том числе опосредованных через тучную клетку [3].

Целесообразность выделения 3 основных линий патогенеза atopических реакций базируется на анализе результатов фундаментальных исследований в области иммунологии и аллергологии. Известно, что различные по интенсивности биохимические процессы немедленной (первичной) реакции происходят в тучной клетке, реализуясь продукцией провоспалительных медиаторов. Конечный эффект работы возбужденной разными стимулами клетки — аллергическое воспаление в различных органах с соответствующей клиникой atopического заболевания.

Интенсивность и специфичность ответа, т.е. реакция только на определенные либераторы, зависят от характеристик комплементарности рецептора и либератора. Обсуждается и возможность прямого воздействия на мембрану клетки (в «обход рецептора») с последующим эффектом.

Центральную роль в патогенезе atopических заболеваний играет высокоаффинный рецептор для IgE (Fc ε RI), экспрессируемый на тучных и других клетках [5]. В условиях генетически повышенной продукции IgE к конкретным антигенам этот рецептор и его структурные варианты инициируют каскад биохимических реакций, продукцию и выделение медиаторов. Сопоставляя все данные, можно сделать вывод, что именно этот механизм лежит в основе патогенеза типичной клинической картины заболеваний у детей 1-й группы. Однако перекрестное связывание рецепторов к IgE возможно аутоантителами к рецептору, а также агрегированием IgG; определение подобного механизма atopической реакции на основании клинических и лабораторных тестов пока не разработано.

У детей 2-й группы отсутствовали показатели генетически обусловленной изначальной высокой продукции IgE. Нарастание уровня IgE происходило на фоне повторных инфекционных заболеваний, т.е. в период формирования иммунного ответа на инфекционный антиген. Известно, что в иммуногенезе существует несколько предпосылок для преимущественной активации хелперных клеток 2-го типа (Th2) и увеличения продукции IgE. Одна из причин такого дисбаланса (девиации) иммунного ответа в сторону гуморального звена — врожденная или транзиторная недостаточность факторов клеточного иммунитета (дефицит продукции ИФНγ, ИЛ6, ИЛ2, Т-супрессоров, Т-киллеров). Есть данные о векторном значении некоторых крупнотранспортных антигенов, которые, проникая в организм ребенка в период становления его

иммунной системы, ориентируют продукцию антител на длительное время в IgE. Такой инерционный механизм иммуногенеза возможен при перинатальной бактериальной инфекции и раннем неправильном искусственном вскармливании. Таким образом, факторами риска вторичной (индуцированной) атопии можно считать переключение иммунного ответа на синтез IgE вследствие инфицирования ребенка с недостаточностью Т-клеточного иммунитета, а также инфицирования в период формирования иммуногенеза. Последняя ситуация возможна уже у плода, реагирующего на инфекционные антигены, пищевые антигены беременной, а также на тканевые антигены при неинфекционной эмбриофетопатии [4].

У детей 3-й группы лабораторные параметры IgE-зависимой реакции отсутствовали, поэтому, соответственно общепринятой терминологии, заболевания обозначены как псевдоаллергические (псевдоатопические), механизм развития которых, на наш взгляд, связан с состоянием гиперреактивности клетки.

На тучных клетках и базофилах экспрессированы рецепторы, специфичные (комплементарные) многим веществам-лигандам. Следовательно, лиганды (гормоны, медиаторы, цитокины, анафилотоксины, субстанция Р, лекарства, пищевые молекулы и др.) могут вызывать IgE-независимую активацию и дегрануляцию эффекторных клеток; патобиохимические и клинические последствия по многим параметрам сходны с «истинной» атопией. В то же время в развитии патобиохимической фазы имеются существенные различия. Если сопоставлять множество рецепторов на тучной клетке и множество комплементарных к ним веществ с относительно небольшой частотой псевдоаллергических реакций, то неизбежен вывод, что порог возбуждения рецептора к IgE значительно ниже, чем рецепторов к большинству других лигандов. Однако известно, что тяжелые псевдоаллергические реакции могут развиваться при гиперреактивном состоянии эффекторной клетки; по-видимому, фактор гиперреактивности — обязательная предпосылка тяжелых вариантов атопического заболевания как IgE-зависимого, так и особенно псевдоаллергического.

В работах по псевдоаллергии (атопии) недостаточно сведений о специфическом и неспецифическом эффекте различных веществ, воздействующих на гиперреактивную клетку. Как известно, специфичность ответа зависит от наличия (экспрессии) рецепторов к конкретному либератору. В то же время «клетки могут быть активированы неспецифическими соединениями: веществом 48/80, полимиксином и др.» [5]. Повреждают липидные мембраны и активируют клетку различные оксиданты, «оксидантный стресс» [12]. Однако, независимо от механизма рецепции вещества-либератора, дальнейший сигнал, включающий каскад биохимических реакций, по-видимому, универсален. Выяснить, какое звено биохимических реакций лежит в основе «гиперреактивности» клетки необходимо для направленной терапии.

В системе эффекторной клетки наиболее «уязвимым» в плане создания гиперреактивности являются следующие структуры, ферменты, посредники передачи стимула.

Во-первых, рецепторно-мембранное звено. Гиперреактивная клетка характеризуется «запасом» или «избытком» рецепторов, что обеспечивает возможность ее повышенной чувствительности к активирующему влиянию вещества в низкой концентрации [13]. Такая нелинейная зависимость между насыщенностью рецепторов (небольшой) и активностью ферментов (высокой) с последующим

эффектом (выбросом медиаторов) характерна для гиперреактивной клетки, например, у детей с экссудативным типом конституции. Структурная особенность мембраны также определяет гиперреактивность клетки [9]. Известно, что повышенное количество фосфатидилсерина в мембране тучной клетки приводит к ее нестабильности и спонтанной экскреции гистамина [17]. Повышение текучести мембраны влияет на экспрессию рецепторов и уровень порогового стимула, необходимого для активации функции клетки [10].

Во-вторых, ферментное звено. Структура ферментных систем, сопряженных с рецептором, генетически полиморфна, в связи с чем их активность весьма вариабельна. Структурная и функциональная вариабельность обнаружена у фосфолипаз, изоферментной системы фосфодиэстеразы, кодируемой 16 генами. Активность вторичных посредников сигнала — цАМФ, цГМФ, инозитол-фосфата, диацилглицерола, регулирующих потоки внутриклеточного Ca^{++} — зависит от стадии клеточного цикла, индивидуальных особенностей цитоскелета. Не исключено, например, что конституционально высокая активность фосфодиэстеразы и соответственно низкая цАМФ являются одной из причин гиперреактивности клетки [15].

В третьих, Ca -зависимое звено. Центральная роль в сопряжении рецепторного стимула и эффекторной функции клеток отведена ионам Ca^{++} . От уровней внутриклеточной концентрации Ca^{++} зависит формирование комплекса кальций-кальмодулин, регулирующего интенсивность ответа. Вероятно, на этом звене биохимизма наиболее часто возникают предпосылки для клеточной гиперреактивности в случаях поступления в цитозоль значительного количества ионов кальция. В свою очередь, такие условия связаны с нарушением гомеостаза вне- и внутриклеточного кальция, что чаще имеет место у детей раннего возраста и согласуется с большей частотой у них псевдоаллергических реакций [2, 8, 14].

Практическое значение имеют наблюдения, косвенно указывающие на клеточную гиперреактивность вследствие большей интенсивности поступления Ca^{++} в цитоплазму из внеклеточной жидкости в условиях гипокальциемии. У детей с цветущим рахитом, низким уровнем общего и свободного Ca крови (до 2—1,8 ммоль/л для общего Ca) картину дерматита мы констатировали у 46% детей. В то же время гиперкальциемия (до 2,8 и более ммоль/л) у детей с гипервитаминозом D ни разу не сопровождалась какими-либо атопическими и псевдоатопическими реакциями.

Для объяснения повышенного поступления Ca^{++} в цитозоль эффекторных клеток при гипокальциемии у детей с рахитом следует иметь в виду функции конечного метаболита (гормона) — $1,25(OH)_2 D_3$, уровень которого повышается при указанном заболевании. Гормон участвует в фенотипировании продукта специализированной клетки, т.е. в тучной и других эффекторных клетках способствует продукции провоспалительных медиаторов [17]. Другая (негеномная) функция $1,25(OH)_2 D_3$ заключается в активации кальциевых каналов и повышенной внутриклеточной концентрации Ca^{++} , что также приводит к гиперпродукции медиаторов. Этот процесс происходит очень быстро, эффект в эксперименте наблюдается уже через несколько секунд после введения в клеточную культуру $1,25(OH)_2 D_3$.

В-четвертых, вирус-индуцированное звено. Существенным индуктором неспецифической гиперреактивности являются вирусные инфекции, особенно RS-инфекция.

Множественные эффекты, вызываемые вирусами (подавление β -адренергических и усиление холинергических рецепторов, продукция нейропептидов, цитокинов), создают предпосылки для повышенной продукции и выброса медиаторов в случае рецепции клеткой вещества-либератора [16].

В-пятых, воспалительное звено. Активированные эффекторные клетки (тучные и базофилы) в органе-мишени вызывают немедленную и позднюю фазу реакции. В организации последней участвуют эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеары, а также множество медиаторов и факторов взаимодействия [6]. Далее, при наличии соответствующих условий, в органе формируется хроническое воспаление, которое является причиной повышенной активности органа-мишени и соответствующей клинической картины астмы, ринита, дерматита. Такая гиперреактивность является вторичной, воспалительной, органной. Общепризнано, что на фоне хронического воспаления и гиперреактивности чаще реализуются тяжелые варианты и обострения заболеваний как в результате повторных контактов с аллергеном, так и воздействия различных неспецифических триггерных факторов (табачного дыма, ксенобиотиков) [18]. Последний вариант активации патологического процесса аналогичен псевдоаллергии.

Выделение 3 основных линий патогенеза atopических заболеваний позволяет сформулировать более детальный диагноз, провести дифференцированное лечение и профилактику. В то же время следует иметь в виду, что представленные патогенетические варианты atopических заболеваний не всегда можно клинически четко разграничить и определить значимость atopического и псевдоatопического компонентов реакции.

Многообразные клинические синдромы — следствие клеточной гиперреактивности — без лабораторных данных представляют диагностическую сложность. Например, псевдоаллергическая экзантема после назначения лекарств больному с вирусной инфекцией часто ошибочно трактуется как «аллергия на лекарство».

Таковы в общих чертах механизмы клеточной гиперреактивности, изучение которых продолжается на молекулярном уровне [11]. Для решения практических вопросов следует иметь в виду значительную амплитуду интенсивности ответа (реакции), что зависит, с одной стороны, от свойств (активности) лиганда, с другой — от свойств (биохимизма) самой эффекторной клетки, а также многих других факторов неаллергического характера, формирующих повышенную функцию клетки.

Вышеизложенное отражено в таблице.

Таблица

Патогенетические варианты atopических и псевдоatопических реакций и факторы риска их развития

Варианты реакций и их характеристика	Факторы риска
Первичный с наследственной «atопической основой» (специфические IgE есть)	Наследственная предрасположенность к высокой продукции общего IgE и специфических IgE
Приобретенный: atopия индуцирована вторично (полиаллергия с положительной динамикой антител IgE и IgG)	1) перинатальная альтернативная дифференцировка Th0 в Th2: а) перинатальная инфекция; б) неправильное питание беременной (пищевые антигены); в) неинфекционная эмбриофетопатия; 2) иммунодефициты: первичный инфекционный дерматит, хроническое воспаление; 3) измененный антиген ткани (аномалии развития, системная патология, энзимопатии)
Псевдоatопический на основе гиперреактивности клеток-эффекторов и органа-мишени (антител нет, IgE в пределах нормы)	1) экссудативный и нервно-артритический типы конституции; 2) гипокальциемические состояния; 3) вирусные инфекции; 4) воздействия ксенобиотиков и других повреждающих внешнесредовых факторов; 5) врожденная нестабильность цитомембран

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 92—96.
2. Борова М. М. Клинико-диагностическая значимость кальциевого нагрузочного теста у больных бронхиальной астмой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
3. Вельтищев Ю. Е. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — Приложение. — М., 1994.
4. Гавалов С. М., Косман И. Ф., Рябова О. А. и др. // 1-я Всероссийская конференция по детской аллергологии. — М., 2001. — С. 25.
5. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М., 1998.
6. Гуцин И. С. Немедленная аллергия клетки. — М., 1976.
7. Каганов С. Ю., Розина Н. Н., Богорад А. Е. // Респираторные заболевания. — 2002. — № 2. — С. 1—3.
8. Капустин А. В., Шилов А. В., Добрынина Е. В. и др. // 1-я Всероссийская конференция по детской аллергологии. — М., 2001. — С. 64—65.
9. Лемешко В. В., Цимбал Л. В. // Всесоюзная конференция по теоретической и прикладной криобиологии. — Харьков, 1984. — Т. 1. — С. 46.
10. Пампура А. Н. Значение липидных медиаторов воспаления при сочетанном atopическом поражении кожи и желудочно-кишечного тракта в обосновании терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.
11. Порядин Г. В., Салмаси Ж. М., Макарьков А. И. Молекулярные механизмы IgE-опосредованной аллергии. — М., 1996.
12. Рюбен А. Антиоксиданты: Пер. с англ. — М., 1998.
13. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.; Волгоград, 1999.
14. Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1997.
15. Giembycz M. A., Dent G., Souness J. E. // Allergy and Allergic diseases. / Ed. by Kay. — Oxford, 1997. — P. 531.
16. Gourdon C., Pauli P. // Presse Med. — 1993. — Vol. 22, № 10. — P. 480—486.
17. Knoury R. S., Weber J., Farach Carson M. C. // J. Nutr. — 1995. — Suppl. 6. — S. 1699—1703.
18. Weismann K. J. // Pad. Praxis. — 1987. — Vol. 35, № 4. — S. 612.