

## Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей

Н.Д.Титова

Белорусский государственный университет, г. Минск

## The role of allergic reactions of different forms in pathogenesis of bronchial asthma in the children

N.D. Titova

Belarus state Medical University, Minsk

### Аннотация

Различие патогенетических и этиологических факторов, лежащих в основе развития бронхиальной астмы у детей ведет к многообразию ее клинических вариантов. В патогенезе различных вариантов аллергической бронхиальной астмы (БА) у детей участвуют не только IgE-антитела к аллергенам, но и IgG<sub>4</sub> и IgA-антитела, а также гранулоциты, связавшие антитела и аллергенспецифичные лимфоциты.

### Ключевые слова

Бронхиальная астма, дети, аллергия

### Summary

We have evaluated the distinction pathogenetical factors with variety clinical forms. It was proved existence IgE - , IgG<sub>4</sub> – and IgA – antibodies, specific lymphocytes.

### Keywords

Bronchial asthma, antibody, children

### 1. Аллергические реакции, опосредуемые иммуноглобулинами E

Распространено мнение, что морфологической основой гиперреактивности бронхиального дерева у больных с бронхиальной астмой (БА) является хроническое аллергическое воспаление [1, 2, 3]. Ведущее значение в его развитии имеют иммунологические механизмы, среди которых важное место занимает немедленный, реагинзависимый тип аллергических реакций связанный с выработкой специфических антител, что приводит к появлению реакций гиперчувствительности I типа. Реакции этого типа развиваются вследствие активации IgE-сенсibilизированных тучных клеток специфическим аллергеном. Однако отмечается, что наряду с IgE-антителами в аллергических реакциях I типа могут участвовать IgG<sub>4</sub>-антитела и при таком варианте

иммунного ответа часто поражается альвеолярный отдел легких [4, 5, 6].

Иммунная система участвует в аллергическом воспалении бронхиального дерева через антителозависимые и клеточно-опосредованные реакции. В-лимфоциты продуцируют и секретируют антитела, Т-лимфоциты регулируют функцию В-лимфоцитов посредством секреции цитокинов. При попадании аллергена в дыхательные пути он связывается с клетками (лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), что в дальнейшем приводит к появлению специфического подтипа Т-лимфоцитов (Th2) и переключения синтеза В-лимфоцитами с IgG и IgM на IgE [7,8].

У здоровых людей IgE в сыворотке крови содержится в небольшом количестве (0,2% всех сывороточных иммуноглобулинов). Он накапливается в основном в тканях слизистых оболоч-

чек, коже, связываясь за счет Fcε-рецепторов с поверхностью тучных клеток, базофилов, эозинофилов, а также с нейтрофилами [14, 22].

Отмечается, что в большинстве случаев развитие БА у детей связано с иммуноглобулин E-опосредованными механизмами. Так, на уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА как детей, так и у взрослых [9, 10], по другим данным у 90% детей имеет место атопическая форма БА [11].

С другой стороны, обнаружено, что 64% детей с астмой являются атопиками, и указывается, что атопическая БА преобладает у детей после семи лет [12]. Неатопическую форму астмы имеют 20-30% детей и эта форма астмы, как правило, протекает более тяжело [13].

Согласно концепциям патогенеза БА [14] в ее развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, к которым относятся нарушения равновесия между отделами вегетативной нервной системы, повышенная способность клеток отвечать высвобождением медиаторов на неспецифические стимулы создавая при этом состояние гиперреактивности различных систем организма. Эти механизмы кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей – атопический тип (имеющих гены, кодирующие в основном специфические механизмы или специфические и неспецифические) и псевдоатопический (с преимущественным наличием неспецифических). Вариабельность клинико-патогенетических вариантов атопических заболеваний объясняется тем, что гены, кодирующие признаки атопии, располагаются на разных хромосомах и передаются по наследству независимо друг от друга [4, 5].

В настоящее время известно, что за регуляцию синтеза IgE ответственны субпопуляции Тх-клеток, выделяющих специфические цитокины. Получены убедительные данные, что при БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов – преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа. Генерация Th1 продуцирующая преимущественно гамма-интерферон и интерлейкин 2, преобладает у здоровых лиц. Цитокины Th1, в частности гамма-интерферон, индуцирует дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2 клеток [7, 8].

Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10 ИЛ-13 которые участвуют в развитии аллерги-

ческого воспаления. ИЛ-4 и ИЛ-13 обладает способностью переключать В-клетки на синтез IgE. ИЛ-4 считается одним из центральных цитокинов аллергического ответа, так как играет главную роль в синтезе IgE. Между уровнем ИЛ-4 и IgE находили положительную корреляционную взаимосвязь. Антагонистом ИЛ-4 является гамма-интерферон. Известно, что при БА у детей имеет место дисфункция системы интерферона со снижением способности лейкоцитов к продукции интерферонов гамма и альфа во все периоды заболевания, но особенно снижение концентрации гамма-интерферона характерно для приступного периода БА [5].

ИЛ-10, ИЛ-13 вместе с ИЛ-4 ингибируют образование Th1 лимфоцитов и некоторые функции макрофагов. ИЛ-5 играет ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии коррелирует с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов [2, 106]. Следует отметить, что ИЛ-5 кроме активации эозинофилов стимулирует также синтез и секрецию В-клетками IgA [7].

Вариант иммунного ответа с преимущественным развитием Th1 или Th2 во многом зависит от генетических факторов, характера антигена, интенсивности взаимодействия антигена с Т-клеточным рецептором. Полагают, что основную регуляцию IgE-ответа осуществляют сцепленные с HLA-системой гены иммунного ответа, что особенно очевидно для ответа на очень низкие дозы аллергенов. Например, 90% лиц, реагирующих повышением уровня IgE на аллерген амброзии Amb a V, являются носителями HLA-Dw2. Образование антител класса IgE и гиперчувствительность немедленного типа в большей степени ассоциированы с HLA, чем образование антител класса IgG, однако известно также, что после гипосенсибилизации к аллергенам амброзии выраженный IgG-ответ наблюдается только у лиц с генотипом HLA-Dw2, что в свою очередь дает основание считать, что иммунный ответ на аллергены не ограничен образованием IgE, а также связан и с другими классами иммуноглобулинов [16, 17]. Генетический контроль неспецифического иммунного ответа осуществляется следующими хромосомными регионами: хромосома 11q13 (b-субъединица рецептора высокого сродства IgE - FcεRIβ<sub>2</sub>), хромосома 5q содержит вов-

легаемые в патогенез бронхиальной астмы и осуществляющие контроль аллергического ответа гены IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, гены глюкокортикоидного рецептора и  $\beta$ 2-адренергического рецептора [18, 19].

Несмотря на признание атопического механизма как ведущего в формировании БА у детей, у части детей не находится четкого доказательства атопии [13, 14]. Отмечается, что у некоторых детей не обнаруживаются признаков атопии (нормальный общий IgE, отрицательные кожные пробы, неотягощенная наследственность, отсутствие поражения кожи в возрасте до года и др.), в то время как диагноз БА у них не вызывает сомнения.

По данным позиционного клонирования (осуществление идентификации генов подтвержденного путем сцепления заболевания с маркерами и установленным хромосомным положением) среди локусов при бронхиальной астме наибольшую важность имеют 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 [20, 21].

Поскольку продукция IgE и эозинофильные реакции опосредуются цитокинами, относящимися к Th2-типа, то ясно, что такой характер ответа должен предопределяться уже в раннем периоде жизни у детей, у которых в последующем развивается БА. Наследственные и средовые факторы, усиливающие INF-гамма – ответ в течении первых лет жизни, могут предотвращать развитие ранней сенсибилизации и снизить вероятность развития БА [4, 20].

Таким образом, БА имеет полигенный характер наследования и предрасположенность к ней передается как комплекс генетических нарушений. Наличие нескольких генов ответственных за предрасположенность к атопическим реакциям и бронхиальную гиперчувствительность, а также возможность различных их комбинаций у разных индивидуумов создают генетическую гетерогенность, обуславливая клинико-патогенетический полиморфизм заболевания.

Для развития заболевания необходимо присутствие антигенных детерминант различных аллергенов (бытовых, эпидермальных, грибковых и др.) Контакт аллергена со слизистой оболочкой через сложную цепь событий приводит к образованию IgE. Продукция IgE В-клетками зависит от презентации и процессинга аллергена антигенпредставляющими клетками Тх-клеткам. Тх-2 секретируют цитокины, вызывающие пролифера-

цию В-клеток и способствуют развитию специфической IgE-реакции.

## 2. Значение атопии и IgE-зависимые реакции при астме

Согласно определению Европейского общества аллергологов и клинических иммунологов понятие атопии следует рассматривать как наследственную предрасположенность к выработке IgE-антител на *низкие дозы* аллергенов и развитие таких типичных симптомов как астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит (экзема) [23]. В то же время, многие иммунологические феномены и клинические синдромы нельзя объяснить только IgE-ответом – нередко случаи атопических заболеваний с высоким IgE-ответом встречаются на аллергены при отсутствии генетической предрасположенности или других маркеров атопии [24].

Понятие «атопия», введенное А. Кок и Р. Кук, исторически означало наследственные клинические формы повышенной чувствительности к аллергенам, обусловленной «реагинами», т.е. IgE-антителами. В настоящее время эксперты ЕААСИ предлагают считать атопией – индивидуальную или семейную предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно белков, с развитием типичных симптомов таких как астма, риноконъюнктивиты или экзема/дерматит. «Аллергию» они определяют как «...реакцию гиперчувствительности, запускаемую иммунологическими механизмами» [23, 25]. При этом считается, что аллергия может быть опосредована антителами или клетками.

Аллергические реакции при БА являются следствием взаимосвязанных и многоэтапных процессов, многие из которых контролируются генетическими факторами (такие как уровень IgE, специфичность реакции на определенный аллерген, гены, влияющие на формирование бронхиальной реактивности независимой от атопии) [95, 103]. Образование антител к ингаляционным аллергенам является одним из наиболее важных, однако не единственным условием развития БА у детей. Имеют большое значение бактериальные и вирусные инфекции респираторного тракта, которые провоцируют обострение БА, индуцируя Th2-доминантный местный ответ. Течение острых вирусных инфекций у детей с наличием аллергопатологии сопровождается увеличением продукции таких цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, TNF-альфа, повышением

уровней общих и специфических IgE и снижением уровня интерферона-гамма, что свидетельствует о нарушении системы иммунной регуляции.

Для атопической БА (АБА) характерна высокая предрасположенность к аллергическим заболеваниям в анамнезе. Часто атопической БА предшествует преастма в виде астматического бронхита, аллергического ринита. Полиморфизм клинических проявлений БА может быть связан с ролью различных аллергенов, тяжестью течения заболевания, влиянием сопутствующих аллергических и соматических заболеваний [9, 20]. В зависимости от этиологических аллергенов различают бытовую, пыльцевую, пищевую, эпидермальную, химическую, лекарственную БА [2, 20].

При IgE-зависимом варианте аллергической реакции контакт аллергена с тучными клетками нижних отделов дыхательных путей приводит к выбросу медиаторов воспаления, развивается спазм гладкомышечной мускулатуры бронхов, усиление секреции слизи и жидкости, затрудняется поступление воздуха в легкие.

Острая аллергическая реакция наступает в течение нескольких минут после контакта с причинным аллергеном и длится 30-40 минут. В изолированном виде она встречается лишь у некоторого количества больных бронхиальной астмой. В большинстве случаев отмечается более сложная и комплексная реакция на провокацию: после нескольких (3-12) часов благополучного периода наступает постепенное ухудшение бронхиальной проходимости, получившее название реакции поздней фазы [14].

Формирование БА происходит в раннем детском возрасте, но диагноз, как правило, устанавливается значительно позже и достаточно долго проявления БА могут скрываться за диагнозами обструктивного бронхита или бронхиолита [20]. Клинически атопическая бронхиальная астма (АБА) отличается наличием предвестников и четко очерченными классическими приступами удушья, которые начинаются с кашля. За удушьем следует разгар приступа, когда в легких появляется большое количество хрипов и затрудняется выдох. В случаях сильной сенсibilизации и вдыхания значительного количества аллергена возможны резкий бронхоспазм и отек слизистой, так что хрипы не прослушиваются, возникает «немое легкое», и больной может погибнуть от асфиксии. Своевременный прием бронхолитиков,

как правило, обрывает приступ, который заканчивается отхождением мокроты [2, 4, 9].

Течение АБА доброкачественное, она может долго не давать осложнений. Однако с годами круг аллергенов, вызывающих приступы, расширяется, нередко присоединяется лекарственная аллергия в связи с необоснованной антибактериальной терапией. Дальнейшими осложнениями могут быть астматический статус, развитие стероидзависимости, вторичной инфекционно-зависимой формы, эмфиземы легких, легочного сердца, присоединение инфекции [2, 4, 20].

Для начального периода БА характерен ответ на какой-либо один специфический аллерген, а затем хроническое воспаление поддерживается даже в отсутствие повторных контактов с этим аллергеном, хотя некоторые авторы считают, что концепция, согласно которой большинство случаев атопической БА у детей связано с сенсibilизацией к единственному аллергену, должна быть пересмотрена, т.к. иммунологические расстройства при БА менее специфичны и сенсibilизация развивается к тем аэроаллергенам, которые присутствуют в окружающей ребенка среде с рождения.

Найдена взаимосвязь между уровнем IgE в сыворотке крови и наличием или степенью тяжести астмы. Однако связь между уровнем общего IgE и астмой не определяет зависимость между аллергенспецифическим IgE и астмой, потому что высокий уровень общего IgE больше указывает на сенсibilизацию ко многим аллергенам, чем на тяжесть заболевания [9, 14].

Астма в детском возрасте не является однородным заболеванием. Проведенное уникальное длительное исследование, начатое в 80-е годы, свидетельствует о наличии различных фенотипов “wheezing” (свистящего дыхания), а, следовательно, и астмы. Было выявлено, что с течением времени превалирование различных типов свистящего дыхания в детском возрасте изменяется. Наличие IgE-опосредованного свистящего дыхания/астмы ассоциировано с персистирующим, свистящим дыханием во все периоды жизни, реактивностью к метахолину, вариабельностью результатов пикфлоуметрии и маркерами атопии (более высокие значения общего IgE в возрасте 1 и 6 лет, положительные результаты кожного тестирования, наследственная отягощенность по астме). Из детей у которых свистящее дыхание отмечалось в первые 3 года жизни (19,9 % популяции)

только у 40% были подобные эпизоды в возрасте 6 лет. Кроме того у 15% популяции свистящее дыхание отмечалось в возрасте 6 лет при отсутствии подобных симптомов в первые 3 года жизни («late wheezers») [26].

В работах некоторых авторов предлагается выделять два вида иммунного ответа по IgE-зависимому типу: атопический (выработка специфических IgE на низкие уровни сразу ко многим аллергенам и обычно развивающийся в раннем детстве, проявляющийся симптомами астмы, экземы, риноконъюнктивита) и неатопический IgE-ответ, требующий сильных антигенных стимулов т.е. чтобы неатопик стал сенсibilизированным «аллергиком», требуется более высокий и/или длительный контакт с аллергеном чем для атопиков [27]. Этот неатопический IgE-ответ приводит к образованию IgE-антител в том же количестве, как и при «классическом» атопическом IgE-ответе, а иногда даже выше. В некоторых случаях аллергические реакции также сильны, как и у атопиков, но интересно, что во многих случаях имеется недостаток аллергической симптоматики, что вероятно частично может быть связано с высокими уровнями защитных «блокирующих» IgG-антител или медиаторов. Такой неатопический IgE-ответ развивается как правило на небольшой круг аллергенов и встречается у детей в более старшем возрасте без семейной предрасположенности [27, 28]. Провоцирующими факторами для его развития такого неатопического IgE-ответа могут быть табакокурение и поступление высоких доз аллергенов. Известно, что в обычных ситуациях высокие дозы аллергена ведут к образованию IgG-, а не к IgE антител.

### 3. Реакции поздней клеточной фазы атопии при бронхиальной астме

В последние годы классическая схема аллергических реакций дополнена представлением о *поздней или отсроченной ее фазе*, которая характеризуется неспецифическим и специфическим вовлечением в реакцию эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. При позднем ответе роль специфических аллергенов нередко отходит на второй план, в формировании гиперреактивности бронхов участвует весь комплекс взаимодействующих друг с другом клеток – в основном состоящий из нейтрофилов, эозинофилов, Т и В-клеток, моноцитов и макрофагов, которые взаимно стимулируют друг друга, усугубляют процесс

аллергического воспаления, придавая ему хроническое течение [3, 14].

Поздняя воспалительная реакция вызвана индуцированным синтезом и секрецией активированными тучными клетками лейкотриенов, хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы ответственны за рекрутирование Th2, эозинофилов, нейтрофилов и других лейкоцитов в очаг аллергического воспаления. Показано участие провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, TNF $\alpha$ , ИЛ-6, GM-CSF, хемокинов, продуцируемых мобилизованными в очаг моноцитами. Многие хемокины опосредуют не только хемотаксис клеток но и секрецию гистамина и лейкотриенов базофилами. В очаге аллергического воспаления накапливаются цитокины Th2: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-3. В воспалительном инфильтрате преобладают эозинофилы и Th2 [2]. При реакциях поздней фазы также отмечаются следующие события: повышение сосудистой проницаемости, где важная роль принадлежит гистамину, лейкотриенам C4, D4, брадикинину; экспрессия молекул адгезии на эндотелии (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) и их взаимодействие с рецепторами лейкоцитов, что приводит к миграции лейкоцитов по поверхности эндотелия, а затем к их закреплению на эндотелии в месте реакции (основные пусковые молекулы – ИЛ-4 и TNF $\alpha$ ). Для гистологической картины реакции поздней фазы характерна инфильтрация ткани эозинофилами, нейтрофилами и мононуклеарными клетками [4, 14].

*Базофилы и тучные клетки* составляют 0,5 % всех клеток бронхиального лаважа (1 - 7 x 10<sup>6</sup> на 1 г ткани), имеют 50 - 300 тыс. рецепторов для IgE, I типа и рецепторы для медиаторов (H<sub>2</sub>-гистаминовые, адрено- и холинергические и др.), а также для IgG<sub>4</sub>. Они являются важным источником медиаторов ПЧНТ и цитокинов, которые выделяют местно в процессе дегрануляции. Освобождая эозинофильный хемотаксический фактор, базофилы способствуют аккумуляции эозинофилов в очаге аллергической реакции [2, 7].

*Тучные клетки* имеют антигены класса II ГКГС, гликопротеин gp 49, высокоаффинный Fc $\epsilon$ -рецептор, низкоаффинный рецептор для IgG (FcR $\text{II/III}$ ), CD40, адгезивные молекулы, выраженные на них и обеспечивающие их взаимодействие с другими типами клеток.

При бронхиальной астме *эозинофилы* обнаруживаются в большом количестве как в жидкости бронхоальвеолярного лаважа так и в

биопсийном и аутопсийном материалах. При обострении заболевания наблюдается активация эозинофилов и повышенная секреция ими медиаторов. В специфических эозинофильных гранулах находятся четыре различных катионных белка: основной белок – МВР (токсичен для гельминтов и опухолевых клеток, активирует тучные клетки, нейтрализует гепарин), эозинофильный катионный протеин – ЕСР, эозинофильный нейротоксин-EDN [4]. Выделяя из своих гранул основные белки, эозинофилы повреждают эпителий дыхательных путей, что способствует более глубокому проникновению аллергенов и облегчает доступ воспалительных медиаторов к окончанием афферентных нервов, вызывая бронхоспазм через аксон-рефлексы. Стимуляция эозинофилов различными агентами приводит к образованию липидов - производных арахидоновой кислоты: LTC<sub>4</sub>, PGE, PGF<sub>1</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-альфа и ТхА<sub>2</sub>, а также PAF (фактор активации тромбоцитов), вызывающих бронхоспазм, отек слизистой бронхов, секрецию слизи, активацию нейтрофилов, тучных клеток и эозинофилов, повышение сосудистой проницаемости, агрегацию тромбоцитов [4, 9]. Регуляция активности эозинофилов в бронхах, по-видимому зависит в первую очередь от Th2 и таких их цитокинов, как ИЛ-5, GM-CSF, ИЛ-3, источником которых могут быть кроме Th2 тучные клетки и сами эозинофилы (аутокринная регуляция).

Однако эозинофилы могут *специфично* взаимодействовать с аллергеном. Наличие рецепторов для IgE на эозинофилах было показано с помощью методов розеткообразования с эритроцитами, нагруженными IgE от больных миеломой. У больных с эозинофилией по сравнению со здоровыми донорами число FcεRII повышено на эозинофилах низкой и нормальной плотности. Связывание аллергена молекулой IgE, ассоциированной с эозинофилом, приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы и продукции тромбоцит-активирующего фактора. Эозинофилы человека также способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Через этот IgA они тоже могут взаимодействовать с аллергеном [7].

Местная эозинофилия слизистой оболочки, мокроты и накопление тучных клеток (до 20%) - характерные признаки аллергического от-

вета слизистых оболочек. В секретах при аллергии, как правило, увеличивается содержание эозинофилов, которое достигает 25% и более. Эозинофилия встречается у 58,6% детей, больных БА [17]. Находили тесную корреляционную зависимость между наследственной предрасположенностью к атопии и эозинофилией крови. Причиной эозинофилии может быть блокада b<sub>2</sub>-адренорецепторов, избыточный синтез ИЛ-5, выделяемого Т-хелперами, который стимулирует созревание эозинофилов [4].

*Нейтрофильный лейкоцит* является первой эффекторной клеткой, появляющейся в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после введения аллергена а другие эффекторные клетки воспаления появляются позже и характеризуют позднюю фазу ответа [7, 14].

Была найдена тенденция к повышению уровня нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости с увеличением тяжести бронхиальной астмы, что указывает на их значимую патогенетическую роль в реализации аллергического воспаления [39]. Отмечается, что у больных со слабой выраженностью заболевания и непродолжительным сроком течения в слизистой содержится мало нейтрофилов, а с увеличением тяжести БА и длительности заболевания их количество повышается, что может быть связано как с поздней стадией патологического процесса, так и с наличием инфекции дыхательных путей [9, 20]. У атопиков на нейтрофилах имеются рецепторы (Mac-2/ε и FcεRI) для IgE, а также высокоаффинные Fcγ для IgG [7], которые, связывая IgE- и IgG-антитела, обеспечивают специфическое взаимодействие нейтрофилов с аллергенами с последующей дегрануляцией.

*Тромбоциты* также участвуют в патогенезе аллергических и неаллергических форм астмы. Связывая своими Fcε-рецепторами IgE, под влиянием аллергена они активируются, выделяют медиаторы аллергии, в том числе тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ) и оказывают цитотоксические эффекты на другие клетки. Во время приступа БА под влиянием медиаторов, выделенных базофилами, увеличивается количество микроагрегатов тромбоцитов в крови, хотя в целом способность их к агрегации снижена.

*Макрофаги* как и тучные клетки имеют рецепторы к IgE (FcεRII), которые могут обнаруживаться на 5-10% моноцитов крови, однако у лиц с атопиями число их возрастает до 20% и более. Известно, что после ингаляции

специфического антигена число макрофагов в дыхательных путях резко увеличивается и в бронхоальвеолярной жидкости обнаруживается большое количество макрофагальных ферментов [2, 14].

Поздняя фаза ответа легко переходит в хроническое аллергическое воспаление при персистирувании аллергена.

#### **4. Цитотоксические реакции при бронхиальной астме**

Эти реакции опосредованы IgG или IgM-антителами к антигенам клеточной поверхности и внеклеточного матрикса. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты остаются свободными и активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Антигенами могут быть лекарственные препараты, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены, аутоантигены [7, 14].

Помимо комплементзависимых существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Взаимодействие эффекторных клеток (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, киллерные клетки) посредством своих Fc-рецепторов с фиксированными на клетках антителами, а затем - аллергенами приводит к продукции ими больших количеств цитокинов-медиаторов, выполняющих важную роль в процессе воспаления. Антитела разных изотипов различаются по способности индуцировать такие реакции, что зависит от эффективности связывания ими C1q или взаимодействия с Fc-рецепторами эффекторных клеток.

Цитотоксический тип реакции играет важную роль в иммунитете при защите организма человека от бактерий, вирусов, опухолевых клеток. Примером патологии легких, протекающей по данному типу реакции, может быть повреждение антителами эпителия или эндотелия сосудов [2, 7, 14].

#### **5. Роль иммунокомплексных реакций**

Образование иммунных комплексов антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. Тем не менее, часто образуется

много иммунных комплексов с необычными размерами (при избытке антигена). Это нарушает их фагоцитоз, затрудняет элиминацию из организма и приводит к активации комплемента. Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему комплемента по классическому пути. В отношении иммунных комплексов, содержащих IgA-антитела, макрофаги оказываются неэффективны из-за отсутствия на них Fc $\alpha$ R, поэтому такие комплексы могут активировать комплемент по альтернативному пути [4, 7].

Циркулирующие иммунные комплексы начинают откладываться в тканях, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, активируют комплемент. Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. Основными клиническими проявлениями этих реакций являются васкулиты. В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами - легкие, почки, кожа.

При вдыхании экзогенных антигенов иммунные комплексы могут образовываться на легких. Такие реакции могут наблюдаться после повторного вдыхания антигенов грибкового, растительного или животного происхождения. Антитела к таким антигенам относятся преимущественно к классу IgG, а не IgE. Когда антиген поступает в организм аэрогенным путем, в альвеолах образуются локальные иммунные комплексы, что приводит к развитию воспаления. У некоторых детей клинические и лабораторные данные (аллергическая пневмония, динамика содержания иммуноглобулинов, повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов) свидетельствуют об участии иммунокомплексных реакций [5, 14].

#### **6. Аллергенспецифические гранулоцитопосредованные реакции**

На поверхности всех лейкоцитов, а не только базофилов, имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных классов, в том числе, обладающие специфичностью антител. Поэтому лейкоциты могут с помощью этих антител специфично взаимодействовать с антигенами-аллергенами. Это может приводить к тому, что концентрация антител в крови может снижаться, и они могут не определяться в сыворотке крови. На гранулоцитах имеются различные типы Fc-ре-

цепторов (I-III типов) для иммуноглобулинов и иммунных комплексов [7]. На базофилах Fcε-рецепторы, связывающие IgE, на нейтрофилах Fcγ, фиксирующие IgG. На поверхности эозинофилов выявлены рецепторы для IgG(Fcγ) и IgE(Fcε). FcγRI связывает свободные IgG-антитела, FcγRIII - связанные с антигенами. На нейтрофилах здоровых лиц имеется Mac-2/ε белок, связывающий IgE, а у атопиков на них экспрессируются FcεR1 рецепторы, а после активации и FcγR1 (CD64). При взаимодействии таких антител, связанных с Fc-рецепторами, гранулоциты выделяют медиаторы и ферменты, находящиеся в гранулах. На этом явлении основаны методы для определения сенсibilизации гранулоцитов к аллергенам (реакция повреждения гранулоцитов, реакция выброса миелопероксидазы) [7].

Сенсibilизация нейтрофилов в реакции выброса миелопероксидазы (PBM) к аллергену *домашней пыли* обнаружена нами у 55,9% (61) детей с БА из 109. Одновременно сенсibilизацию нейтрофилов и положительные кожные пробы имели 29 детей (47,5% из 61,  $r=0,594$ ). Совпадение результатов кожных проб (как отрицательных так и положительных) и данных сенсibilизации нейтрофилов отмечалось у 57 детей (52,2% из 109) [28].

Сенсibilизация нейтрофилов к *D. pteronyssinus* была обнаружена реакцией выброса миелопероксидазы у 29 (26,6%) детей с БА. Совпадение результатов определения кожных проб (как отрицательных, так и положительных) и данных сенсibilизации нейтрофилов отмечалось у 75 из 109 детей (68,8%) ( $r=+0,745$ ,  $p<0,05$ ). Сочетание сенсibilизации нейтрофилов с IgE- антителами было у 16 из 29 детей (55,1%) [28].

У 27 (24,7%) детей больных БА была выявлена сенсibilизация нейтрофилов (в PBM) к *D.farinae*. Следовательно, нейтрофилы детей больных БА специфично взаимодействуют с бытовыми аллергенами и выделяют ферменты, в частности миелопероксидазу.

### 7. Роль антител различных изотипов при астме

Наряду с обычным немедленным IgE-зависимым механизмом основной приступа удушья при БА могут быть отсроченные (поздние) IgG-опосредованные аллергические реакции, развивающиеся через 4 - 12 ч после контакта с аллергеном [4, 14].

Известно, что аллергические реакции немедленного типа могут быть связаны не только с IgE, но и с IgG4- ответом, т.к. обнаружены IgG4-антитела против многих аллергенов, хотя существует точка зрения, что их роль в развитии аллергических реакций незначительна [4].

Появление IgG- антител к пыльцевым и клещевым аллергенам тесно связано с IgE-антителами. Развитие БА связано с наличием не только IgE, но и IgG-антител [29]. Уровни IgG1, IgG2 антител к клещам выше у детей, имеющих положительные кожные тесты и IgE-антитела в сыворотке крови. Также была найдена высокая корреляция между IgE и IgG1, IgG2 антителами к клещам.

Сделан вывод о том, что в начальный период бронхоконстрикции следующий за контактом с аллергеном вовлекаются не только тучные клетки или IgE-зависимые реакции, но и IgG-зависимые реакции.

Однако это установлено не для всех аллергенов и даже для ингаляционных аллергенов результаты, полученные разными авторами, не идентичны. Все же присутствие высокоаффинных IgG антител к очищенным аллергенам у IgE- положительных лиц почти исключительная характеристика атопического иммунного ответа [27].

На долю IgA приходится лишь около 10-15% сывороточных иммуноглобулинов [7]. Однако большая часть IgA находится не в сыворотке крови, а в секретах – слюне, слезах, секретах слизистой оболочки носа, трахеи, бронхоальвеолярной жидкости, кишечника. В сыворотке в основном выявляется IgA1 подкласс, в секретах - чаще IgA2.

Антитела класса IgA (также как и IgG4 и IgE) не активируют систему комплемента, но преципитирует и агглютинирует антигены, образуют с ними иммунные комплексы, что может иметь значение в патогенезе иммунокомплексных реакций. FcβR рецепторы для IgA имеются на поверхности мононуклеарных клеток и нейтрофилов [7].

Мало известно о роли IgA антител в сыворотке крови и их связи с IgE – ответом при бронхиальной астме. Однако в работе Aghayan-Ugurluoglu R. [30], посвященной изучению роли IgA-антител в сыворотке крови и слезах при полинозах и аллергических конъюнктивитах с использованием очищенных пыльцевых экстрактов была выявлена диссоциация между наличием IgA и IgE-антител. Специфическая направленность IgA- антител в сыворотке и слезах



больных с аллергическим конъюнктивитом значительно отличались от направленности IgE-антител, что позволило авторам сделать вывод о том, что недостаточность аллергенспецифических IgA в секретах (слезы и др.) может приводить к аллергическим проявлениям в органах-мишенях.

В то же время другими авторами обнаружена значительная взаимосвязь между наличием антиген-специфичного IgA в бронхоальвеолярной жидкости и специфическими IgE- и IgA-антителами в сыворотке крови, а также отмечена возможность их независимого вовлечения в патогенез реакций поздней фазы [31].

Проведены интересные исследования по определению IgA и IgG антител в мокроте и назальных секретах. В мокроте больных бронхиальной астмой были найдены высокие уровни антител IgA и IgG к *D. farine* по сравнению с контрольной группой. Уровень в мокроте эозинофильного катионного протеина значительно коррелировал с IgA и IgG антителами к *D. farine*, что позволило авторам сделать вывод о возможном участии их в дегрануляции эозинофилов [32]. В назальных секретах методом иммуноферментного анализа выявили высокие уровни специфических IgA, SIgA, и IgG к клещам домашней пыли у больных с аллергопатологией по сравнению со здоровыми [33].

Нами [28] IgA-антитела к аллергену *домашней пыли* были найдены в сыворотке крови у 35,7% (39) детей из 109. У 15 из 39 (38,4%), детей с наличием IgA-антител к домашней пыли выявлялись и положительные кожные пробы к этому аллергену, причем у 12 детей были и IgE-антитела в сыворотке крови, к *D. pteronyssinus* антитела IgA выявлены у 27,5% (30) детей из 109 (см. рис. 1). У 11 из 30 (36,6%) детей имелись IgA антитела и положительные кожные пробы IgG<sub>4</sub>-антитела в сыворотке крови к аллергену *домашней пыли* выявлялись у 39,4% (43) больных детей с БА из 109, причем у 39,5% (17) из этих детей имелись и IgE антитела к домашней пыли ( $r=+0,5607$ ,  $p<0,05$ ). При положительных кожных пробах IgG<sub>4</sub>-антитела были найдены у 22 из 43 детей (51,1%) [28].

### **8. Повышенная чувствительность замедленного типа (Т-клеточные реакции) в патогенезе бронхиальной астмы**

Контакт сенсибилизированного Т-лимфоцита с антигеном приводит в итоге к синтезу Т-интерлейкинов и других цитокинов: ФНО $\beta$

(лимфотоксин), хемотаксический фактор,  $\gamma$ -интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, которые разрушают клетки эпителия, модифицированные гаптенном. В месте воспаления развивается мононуклеарная инфильтрация, которая затем дополняется полиморфноядерной, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата протекают за 24-72 часа. Реакции замедленного типа наблюдаются в процессе формирования мононуклеарных инфильтратов, индуцированных в различных органах и тканях, особенно в случаях затяжного и хронического течения процесса [7, 14].

Лимфоцитарная сенсибилизация в тесте специфической стимуляции экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (CD25) аллергеном *домашней пыли* обнаружена нами у 22,9% (25) детей из 109. Данные сенсибилизации лимфоцитов совпали с положительными кожными пробами у 8 из 25 детей (32%). К *D. pteronyssinus* лимфоцитарная сенсибилизация была выявлена у 16% (17) детей из 109. 11 из этих 17 детей (64,7%) имели сенсибилизацию лимфоцитов и положительные кожные пробы, причем у 6 детей – при отсутствии IgE-антител [28].

Однако, Т-клеточная сенсибилизация в виде наличия специфических Т-клеточных рецепторов (ТКР) соответствующих клонов Т-лимфоцитов имеется при всех типах реакций. Иначе не было бы синтеза ни IgE, ни IgG антител. В одних случаях эти клоны, несущие ТКР, являются Тх1 типа или Т-киллерами/цитотоксическими (замедленные реакции), в других – Тх2 типа или Т-нулевыми.

Таким образом, в формировании обратной обструкции бронхов и персистенции аллергического воспаления Т-лимфоцитам принадлежит значительная роль. Интересно отметить, что при БА имеет место нарушение апоптоза Т-лимфоцитов, обнаружено повышение содержания белка bcl-2, который защищает клетки от запуска программы апоптоза, придавая Т-лимфоцитам к нему относительную резистентность. Глюкокортикостероиды способны индуцировать апоптоз лимфоцитов, хотя в то же время отмечается, что периферические Т-клет-

ки полностью резистентны к глюкокортикоид-зависимому апоптозу [4, 5].

### Заключение

Гетерогенность аллергических механизмов – характерная черта бронхиальной астмы. Многообразие вариантов аллергических реакций, опосредующих развитие БА, зависит не только от эпитопной специфичности и структуры самих аллергенов, индуцирующих разные эпитопы антител или стимуляцию аллергенспецифических клонов Т- и В-лимфоцитов. Это многообразие увеличивается за счет участия аллергенспецифических молекул и клеток местного, мукозального иммунитета, в частности, бронхоассоциированной лимфоидной ткани. В слизистых оболочках присутствуют особые попу-

ляции Т- (Тгд) и В- лимфоцитов, которые редко встречаются в крови, но определяют взаимодействие с аэроаллергенами местной системы иммунитета.

В патогенезе различных вариантов аллергической бронхиальной астмы (БА) у детей участвуют не только IgE-антитела к бытовым и эпидермальным аллергенам, но и IgG<sub>4</sub>- и IgA-антитела, а также гранулоцитов связавшие антитела и аллергенспецифичным лимфоцитов. Антитела классов IgE, IgG<sub>4</sub> и IgA могут быть в крови и слюне детей больных БА.

Для точной диагностики аллергии при БА у детей необходим комплекс методов, включающий выявление IgE-антител в сыворотке крови, IgA-антител в слюне к различным аллергенам, а также сенсibilизацию гранулоцитов и лимфоцитов.

### Литература

1. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Федосеев Г. Б, ред. СПб.: Нормедиздат, 1998, 345с.
2. Новикова В.И., Лялькова В.И., Новиков Д.К., Бронхиальная астма у детей. Витебск, 1990, 67с.
3. Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы. Пересмотр 2006, Мн.: Доктор Дизайн, 2006, 76с.
4. Аллергология. Под ред. Федосеева Г.Б. С.-Петербург, 2001, Т.1, 307с.
5. Балаболкин И.И., Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1985, 176с.
6. Бронхиальная астма у детей. Руководство для врачей. С.Ю. Каганов, ред. М.: Медицина, 1999, 336.
7. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. ВГМУ, 2006, 366с.
8. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: 2000, 430с.
9. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей. Педиатрия. 2003, №6, 99-102.
10. Бронхиальная астма. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Агар. 1997, Т.1,2, 120-131с.
11. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2003, 603 с.
12. Miraglia Del., Giudice M., Pedulla M., Piacentini G. L. et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. Lancet, 2002, 360 (9347): 1715-1721.
13. Гавалов С.М., Кондюрина Е.Р., Елкина Т.Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей. Аллергология, 1998, №2: 8-13.
14. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А.. Бронхиальная астма у взрослых и детей. М. – Витебск, 1998.
15. Зайцева О.В., Малиновская В.В. Роль интерферона гамма в генезе бронхиальной астмы у детей. Астма, 2001, Т.2, №2, 15-22.
16. Стефании Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996, 382с.
17. Allergic diseases: diagnosis and management. Edited by R. Patterson, L. C. Grammer, Greenberger, 1997, 634p.
18. Van Eerdewegh P., Little R. D., Dupuis J., Del Mastro R. G. et al. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. Nature, 2002, 418: 426-430.
19. Collaborative Study of the genetics of asthma (CSGA). A genome wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse population. Nat Genet, 1997, 19: 389-392.
20. Балаболкин И.И., Брянцева О.Н. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей. Иммунология, аллергология, инфектология. 2003, №62 60-66.
21. Holloway J. W., Jongepier H., Begne B. The genetics of asthma. Eur. Resp. Mon, 2003, 8 (23): 26-56.
22. Monteseirin J., Bonilla I., Camacho M.H. et al. IgE-dependent release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients. Clin. Exp. Allergy, 2001, Vol. 31: 889-892.
23. Johansson S. G., Hourihane J.O. A revised nomenclature for allergy – An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 2001, Vol. 56: 813-824.
24. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? Allergy, 2002, Vol.57: 607-613.
25. Bukantz S.C. Clemens von Pirquet and the concept of allergic. J. Allergy Clin Immunol, 2002, 109: 724-726.
26. Wright A. L. Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts. Paediatric Respiratory Reviews, 2002, Vol. 3, № 3: 198-205.

27. Rob C. Aalberse. Specific IgE and IgG responses in atopic versus nonatopic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care med*, 2000, Vol. 162, №3: 124-127.
28. Новикова Н.Д. Аллергические механизмы бронхиальной астмы у детей и их клиническое значение. Автореферат дис. канд. мед. наук, ВГМУ, 2004, 16с.
29. Shibasaki M., Noguchi E., Takeda K. Distribution of IgE and IgG antibody levels against house dust mites in schoolchildren and their relation with asthma. *J. Asthma*, 1997, Vol.3: 242.
30. Aghayan-Ugurluoglu R., Ball T. Vrtala S., Schweiger C. Dissociation of allergen-specific IgE and IgG responses in sera and tears of pollen-allergic patients: a study performed with purified recombinant pollen allergen. *Allergy Clin. Immunol*, 2000, Vol. 105, №4: 803-813.
31. Peebles R.S. Jr., Hamilton R.G., Lichtenstein L.M. Antigen-specific IgE and IgG antibodies in bronchial veolar lavage fluid are associated with stronger antigen-induced late phase reaction. *Clin. Exp. Allergy*, 2001, Vol. 31, №2: 239-248.
32. Najam F.I., Giasuddin A.S., Shemshur A.H. Immunoglobulin isotypes in childhood asthma. *Indian J. Pediatr*, 1999, Vol. 66, №3: 337-344.
33. Xiao S.F., Okuda M., Ohnishi M. Specific IgE and IgG antibodies to house dust mite *Dermatophagoides farinae* in nasal secretion. *Allergy*, 1994, Vol. 43, №5: 634-644.