

УДК 616.248-053.2/.5:616-022.8

В.Г. Чернуский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Неудовлетворенность результатами протоколов GINA (2009, 2011) по лечению бронхиальной астмы у детей, недостаточная эффективность предлагаемых в них терапевтических программ определяют необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов заболевания, в частности аллергических и псевдоаллергических реакций и их сочетания, у данного контингента детей. В статье изложены наиболее частые причины и механизмы развития аллергических и псевдоаллергических реакций у детей, больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, аллергия, псевдоаллергия, дети, иммунодефицит.*

Согласно современным представлениям, бронхиальную астму (БА) у детей рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, в основе которой лежит хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Основным механизмом развития данного заболевания – аллергический [1–4]. Именно на его коррекцию направлены современные протоколы лечения. Однако, несмотря на все достижения современной аллергологии, полный контроль над симптомами БА у детей, согласно современным исследованиям (Global Burden of Asthma Report (GBAR)), не превышает 5 %. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА, внимание исследователей стали привлекать и псевдоаллергические механизмы и их сочетание у данного контингента больных, что дает возможность разработать новые подходы к диагностике и лечению БА у детей.

Аллергические реакции гиперчувствительности подразделяются на два типа – немедленного и замедленного, а замедленного – на атопические, цитотоксические и иммунокомплексные [5–7].

Аллергические механизмы по своей природе являются не аллергическими, а вполне естественными реакциями, ежедневно происходящими в организме здоровых детей и играющими чрезвычайно важную роль в осу-

ществлении противовирусного, противомикробного иммунитета и модернизации антигенного гомеостаза, и только в отдельных случаях при развитии вторичного иммунодефицитного состояния по неспецифическому, гуморальному или клеточному звену иммунитета, которые часто имеют место у детей, больных БА, аллергическая реакция может реализоваться патологически через иммунологические, патохимические и патофизиологические механизмы, сопровождающиеся повреждением клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы [8–10].

В организме ребенка существуют защитные механизмы против чужеродных агентов. На слизистых оболочках здорового ребенка функционирует несколько защитных барьеров [3], предотвращающих проникновение разнообразных антигенов во внутреннюю среду организма:

- в полости кишечника – это пищеварительные ферменты, соляная кислота и другие энзимы (в частности лизоцим), нормальная микрофлора участвующая в расщеплении поступающих извне макромолекул, вследствие чего последние утрачивают антигенные свойства и не могут быть провокаторами аллергических реакций;

- на поверхности эпителия слизистых оболочек – это секреторные иммуноглобулины класса А (sIgA). Они нейтрализуют разнообразные антигены, которые по каким-либо причинам не подверглись энзимному расщепле-

© В.Г. Чернуский, 2015

нию в просвете кишечника. Образовавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем удаляются из организма благодаря слушиванию эпителия слизистых оболочек и перистальтическим движениям кишечника;

- в самой слизистой оболочке находится третий барьер, образованный дендритными клетками, которые, переплетаясь своими длинными отростками, формируют своеобразную сетку, улавливающую антигены, которые не были нейтрализованы sIgA на поверхности слизистой оболочки. Дендритные клетки захватывают антигены, проникшие вглубь стенки, и переваривают их, расщепляя на множество мелких фрагментов, выделяя при этом один или несколько так называемых иммуногенных пептидов, которые впоследствии могут презентовать Т-хелперам для начала иммунной реакции;

- в подслизистом слое находится последний (четвертый) защитный барьер, состоящий из иммуноглобулинов класса E (IgE) и тучных клеток. Указанные антитела распознают проникшие антигены и обеспечивают дегрануляцию тучных клеток, что приводит к развитию выраженной экссудации и выделению антигенов в полость кишечника. Реакции с участием IgE являются экстренными и происходят только при повышенном уровне неполных антигенов и неадекватного ответа организма на них, что и имеет место у детей, больных БА [3, 7, 9].

У детей, больных БА, такие аллергические реакции становятся скорее закономерностью, чем исключением из правил, поскольку у них и их элиминации из организма степень выраженности зависит от усугубляющегося иммунодефицита различных звеньев иммунитета [4, 6].

Механизмы аллергической реакции

У здоровых детей любой иммунологической ответ сопровождается аллергической реакцией, которая носит нормэргический характер. При БА у детей на фоне вторичного иммунодефицитного состояния нарушается элиминация антигенов из организма и аллергическая реакция носит компенсаторный гиперэргический характер, реализуемый через иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии.

Для правильной интерпретации понятия «аллергия» важно понимание сущности имен-

но иммунологической фазы патологического процесса, при которой происходит распознавание и захват антигена факторами врожденного иммунитета (дендритными клетками, макрофагами), его расщепление и выделение так называемого иммуногенного пептида. От качества обработки антигена клетками врожденного иммунитета зависит конечный результат – характер иммунного реагирования. В норме у здоровых детей на неполные антигены (пыльца растений, тополиный пух, пищевые продукты и др.) иммунной реакции не развивается. У детей, больных БА, аллергические реакции могут развиваться на слабые или неполные антигены. В аллергической терминологии они называются гаптенами. Общим их свойством является способность соединяться с собственными белками организма и через них реализовать аллергическую активность. Такие белки называются «трактор-антигеном» или «шлеппер-белком».

Таким образом, иммунологическая реакция на гаптен (экзо- и эндоаллерген) является реакцией против собственных белков. Именно поэтому аллергические реакции сочетают полезные и вредные свойства. В отличие от иммунного процесса, протекающего от патологии к норме, аллергический процесс протекает «от нормы к патологии». Важно отметить, что характер аллергической реакции по своей выраженности зависит от пути поступления аллергена в организм и массивности его дозы.

Кроме того, для обеспечения корректного распознавания антигена огромное значение имеют sIgA, которые должны нейтрализовать разнообразные чужеродные субстанции до момента их проникновения в глубокие слои слизистой оболочки, где выполняют защитную роль иммуноглобулины класса E. Механизм дегрануляции тучных клеток, опосредованный IgE (патохимическая фаза), является вполне физиологическим для организма. Вовлечение IgE в защитную реакцию происходит при преодолении антигеном первичных барьеров, сформированных sIgA и дендритными клетками, что сопряжено с высоким риском проникновения чужеродных субстанций во внутреннюю среду организма. Такая ситуация наблюдается у детей, больных БА, при недостаточности у них sIgA и снижении фагоцитарной активности антигенпрезентиру-

ющих клеток, а также и при чрезвычайно высокой дозе антигена. Поэтому специфические IgE, распознав антиген, обеспечивают дегрануляцию тучных клеток (патохимическая фаза), что приводит к развитию интенсивной экссудативной реакции с последующими нарушениями клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы (патофизиологическая фаза) с последующим развитием аутоиммунного компонента, приводящего к усугублению тяжести течения БА [1, 4, 7].

Если у детей, больных БА, отмечается поливалентная аллергия сразу на несколько аллергенов, то у них могут быть проявления псевдоаллергии – неаллергической гиперчувствительности. Псевдоаллергические реакции отличаются от истинно аллергических тем, что имеют только две стадии развития – патохимическую и патофизиологическую. Дифференциация этих двух типов аллергических реакций имеет большое значение для лечения детей, больных БА, особенно при решении вопроса о специфической гипосенсибилизации. К псевдоаллергическим реакциям следует относить только те, в развитии которых ведущую роль играют такие медиаторы, которые образуются в патохимической стадии истинных аллергических реакций. При среднетяжелом и тяжелом течении БА, интактно к современным протоколам терапии, клиницисты имеют дело с разнообразными проявлениями псевдоаллергических реакций, являющихся клиническими аналогами аллергии, но требующих совсем другого подхода к терапии и профилактике.

Механизмы псевдоаллергии

Различают три типа псевдоаллергических реакций:

- связанные с нарушением обмена гистамина;
- обусловленные неадекватной активацией системы комплемента;
- вызванные нарушением метаболизма жирных кислот, в первую очередь арахидоновой кислоты и продуктов ее обмена.

Нарушения обмена гистамина

Наиболее часто псевдоаллергические реакции связаны с тем или иным нарушением обмена гистамина. В этой группе псевдоаллергии выделяют следующие варианты:

- повышенная гистаминолиберация (высвобождение гистамина);

- сниженная гистаминопексия (связывание гистамина);
- повышенное употребление продуктов, содержащих гистамин.

Повышенная гистаминолиберация свойственна детям первых лет жизни, к трем годам она полностью уходит у 70–90 % детей. У взрослых и детей старшего возраста она является патологической и обусловлена нарушением процессов пищеварения, нарушением микробиоценоза кишечника и/или снижением иммунитета слизистой оболочки, что создает условия для контакта необработанных антигенов (гистаминолибераторов) с тучными клетками подслизистого слоя кишечника.

Пищеварительный тракт (равно как и кожа, дыхательные пути) является местом контакта между микроорганизмами (антигенами) и иммунной системой организма. Созревание иммунной системы происходит параллельно с формированием микрофлоры кишечника.

Формирование микрофлоры кишечника заканчивается к трем–пяти годам жизни. К этому времени созревает и его иммунная система. В результате тесного сосуществования иммунной системы с микрофлорой кишечника в организме ребенка формируется стойкий иммунитет, способный справиться с возбудителями многих болезней [2, 3, 6].

Несмотря на значительную иммуногенность (способность вызвать развитие иммунной реакции), нормальная микрофлора кишечника не вызывает никаких патологических изменений иммунной системы кишечника. В процессе сосуществования ткани кишечника (слизистая оболочка) и контактирующие с ними микроорганизмы обмениваются генетическим материалом и становятся похожими друг на друга. Поэтому иммунная система организма перестает распознавать микроорганизмы кишечника как «чужеродные структуры», именно поэтому вирусы и бактерии, попадая в кишечник, атакуют не клетки нашего организма, а клетки микроорганизмов (похожие на эпителий кишечника), с которыми и элиминируются из организма [4, 8]. Кишечная микрофлора – один из основных факторов защиты кишечника от заселения его патогенными микроорганизмами (наряду с кислотностью желудка и перистальтикой кишечника). Происходит это благодаря трем основным механизмам. Во-первых, нормальная

микрофлора кишечника конкурирует с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и при этом выделяет ряд веществ, разрушающих болезнетворные микроорганизмы. Во-вторых, микрофлора кишечника стимулирует локальный иммунитет и делает оболочку кишечника непроницаемой для множества патогенных микроорганизмов и антигенов. В-третьих, нормальная микрофлора кишечника стимулирует общий иммунитет организма ребенка [3, 11].

Развитие и прогрессирование тяжести течения БА у детей протекает на фоне изменения состава нормальной микрофлоры кишечника (то есть на фоне дисбактериоза), изменяющейся под действием препаратов (глюкокортикостероидов), предусмотренных протоколом (GINA 2009, 2011) в качестве базисной терапии БА у детей. Одним из путей проникновения аллергенов в организм ребенка является слизистая оболочка кишечника. Поэтому нарушения пищеварения и защиты слизистой кишечника при дисбактериозе способствуют избыточному проникновению аллергенов в организм ребенка и формированию длительной и стойкой сенсibilизации, которая со временем трансформируется в БА. Вот почему, на наш взгляд, комплексное лечение БА у детей должно включать коррекцию дисбактериоза кишечника, что защищает организм от проникновения антигенов во внутреннюю среду организма, способствует восстановлению плотного соединения клеток эпителия, активирует выработку секреторного IgA, что необходимо для защиты от аллергических и псевдоаллергических реакций.

При развитии данных реакций наблюдается снижение гистаминопексии – недостаточности активности белка гистаминопексина, связывающего свободный гистамин в сыворотке крови. Такие псевдоаллергические реакции развиваются, как правило, в условиях интоксикации организма (в развитии которой немаловажное значение имеют пищевая аллергия, дисбактериоз кишечника, глистные и паразитарные заболевания кишечника), сопровождающейся повышением свободного гистамина в крови и снижением свободной гистаминсвязывающей активности гистаминопексина, который потребляется на инактивацию свободного гистамина и токсических продуктов.

Употребление продуктов, богатых гистамином

Псевдоаллергические реакции развиваются при употреблении продуктов, содержащих гистамин: ферментированных сыров, сырокопченых изделий, клубники, земляники, томатов, квашеной капусты, шоколада, шоколадных конфет, бобовых и др.

Неадекватная активация системы комплемента

Механизм псевдоаллергии, связанный с неадекватной активацией системы комплемента, является следствием иммунодефицитного состояния по неспецифическим факторам иммунитета.

У детей, больных БА, с таким вариантом иммунодефицита имеет место дефицит С1-ингибитора, что приводит к чрезвычайно сильной активации каскада комплемента с высвобождением большого количества эндогенных гистаминолибераторов (например, C_{3a}- и C_{5a}-фрагментов), а также идет активация калликреинкининовой системы. C_{5a}-фракция комплемента активирует XII фактор Хагемана свертывания системы крови и/или плазминовую систему. Это приводит к образованию активированного XIIа фактора Хагемана, который переводит плазмоген в плазмин. Плазмин, в свою очередь, расщепляет XIIа фактор Хагемана на фрагменты, переводящие калликреиноген в калликреин. Кинины обладают способностью вызывать спазм гладкой мускулатуры бронхиол, очевидно, за счет активации кальциевых каналов и стимуляции поступления кальция в цитоплазму, где он и запускает механизм сокращения. Этот процесс усиливается при снижении активности β-адренорецепторов, что и выявляется у детей, больных БА.

Нарушение обмена арахидоновой кислоты

Развитие псевдоаллергических реакции у детей, больных БА, возможно вследствие нарушения обмена арахидоновой кислоты. В патогенезе БА у детей играют роль метаболиты арахидоновой кислоты, простагландины и лейкотриены, уровень которых повышается при усилении активности фосфолипазы-2, что ведет к повышенному высвобождению арахидоновой кислоты из мембран клеток. Из нее под действием циклооксигеназы высвобождаются простагландины, способные воздей-

вовать на β - и α -адренорецепторы клеток. Другой фермент липооксигеназа высвобождает лейкотриены (ЛТ), их источник – легочные макрофаги, разрешающим фактором могут быть иммунные комплексы, содержащие IgE. Среди ЛТ – ЛТВ-4-хемоаттрактант, воздействующий на нейтрофилы и эозинофилы и ведущий к каскаду процессов воспаления. Комплекс ЛТС-4 и ЛТД-4 – это медленно реагирующая субстанция анафилаксии (MRS-A), вызывающая усиление секреции слизи и бронхоспазм.

Таким образом, в зависимости от формы и степени тяжести течения БА у детей имеет место преобладание в патогенезе заболе-

вания механизмов аллергических или псевдоаллергических реакций. У детей со средне-тяжелым и тяжелым течением БА аллергические реакции могут сочетаться с псевдоаллергическими, а у отдельных больных реализация патогенеза БА идет через псевдоаллергические механизмы.

В рекомендуемых (GINA 2009, 2011) протоколах лечения БА не содержатся препараты, способные воздействовать на многофакторные аллергические и псевдоаллергические механизмы, что не приводит к развитию стойкой клинической ремиссии у данного контингента детей и требует дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

Литература

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 52–57.
2. Баранов А.А. Детская аллергология: Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.
4. Минкайлов К.О. Бронхиальная астма и аллергические заболевания / К.О. Минкайлов, Р.М. Абуева. – М.: Медицина, 2008. – 200 с.
5. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 6–11.
6. Гуцин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гуцин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16–18.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.
8. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – М.: Медицина, 1978. – 468 с.
9. Biorksten B. The environment influence in childhood asthma / B. Biorksten // Allergy. – 1999. – Vol. 54 (suppl. 49). – P. 17–23.
10. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers / O.S. von Ehrestein, E. von Mutius, S. Illi, et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 187–193.
11. Вельтищев Ю.Е. Лечение иммунной недостаточности у детей / Ю.Е. Вельтищев, А.И. Запруднов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 6. – С. 29–36.

В.Г. Чернуский

РОЛЬ АЛЕРГІЧНИХ І ПСЕВДОАЛЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Незадоволеність результатами протоколів GINA (2009, 2011) з лікування бронхіальної астми у дітей, недостатня ефективність запропонованих в них терапевтичних програм визначають необхідність подальших досліджень патогенетичних механізмів захворювання, зокрема алергічних і псевдоалергічних реакцій та їх поєднання у даного контингенту дітей. Викладено найбільш часті причини і механізми розвитку алергічних і псевдоалергічних реакцій у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергія, псевдоалергія, діти, імунодефіцит.

V.G. Chernusky

THE ROLE OF ALLERGIC AND PSEUDOALLERGIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Dissatisfaction with the results protocols GINA (2009, 2011) for the treatment of bronchial asthma in children, the lack of effectiveness of the proposed therapeutic programs they determine the need for further studies of the pathogenetic mechanisms of the disease, in particular allergic reactions and pseudoallergic and their combinations in this group of children. The article describes the most common causes and mechanisms of allergic reactions and pseudoallergic in children with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, allergy, pseudoallergy, children, immunodeficiency.

Поступила 27.11.14