

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ЯНВАРЬ
ФЕВРАЛЬ

1988

1

ТОМ
LXIX

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАСССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 616—056.3—092



РОЛЬ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИИ*

Проф. Т. Б. Толтегина

В настоящее время проблема аллергии является одной из ведущих в патологии человека. В последние годы повсеместно наблюдается рост частоты аллергических заболеваний, особенно в странах с высоким уровнем урбанизации. Заболеваемость аллергиями составляет около 10% среди других форм патологии, а иногда превышает этот показатель, что объясняется частым контактом с различными аллергенами, сдвигами в экологической сфере и др. Отмечается рост частоты аллергических заболеваний и у детей, особенно в первые годы жизни, что обусловлено нерациональным питанием беременных, токсикозами, нередким искусственным вскармливанием в связи с гипогалактией и другими факторами. Возросла и тяжесть аллергических проявлений.

Рамки аллергической патологии расширяются также по следующей причине: наряду с большой группой таких истинно аллергических болезней, как аллергические формы крапивницы и отека Квинке, анафилактический шок, полинозы, лекарственная и пищевая аллергия, существует многочисленная группа заболеваний, не являющихся по своей природе чисто аллергическими, но в патогенез которых может включаться аллергический компонент, например аллергические формы холецистита, заболевания сердца и пр.

Школой академика АМН СССР А. Д. Адо в Казани, а позднее в Москве были глубоко изучены патофизиологические механизмы аллергических реакций. Показано, что важной особенностью регуляции функций при аллергии является изменение возбудимости рецепторных аппаратов сосудистых рефлексогенных зон, различных органов и тканей, что обуславливает иной уровень рефлекторной возбудимости и более интенсивную стимуляцию целого ряда реакций, имеющих нередко ноцицептивный характер. Хотелось бы отметить, что в решение данной проблемы внесли свой вклад и сотрудники Казанского ГИДУВа — проф. И. В. Данилов, доц. В. Н. Смирнов, доц. В. П. Нефедов и другие исследователи. Было установлено, что при сенсibilизации резко возрастает чувствительность хеморецепторных зон каротидного синуса, кишечника, надпочечников, селезенки к антигену, а также к другим биологическим активным веществам — ацетилхолину, пептону. Полученные данные явились важным достижением в изучении патофизиологии аллергических реакций и нашли широкое признание как в нашей стране, так и за рубежом.

По мнению А. Д. Адо, аллергическая реакция в своем развитии имеет определенную этапность и характеризуется последовательным включением трех ос-

* Актовая речь, произнесенная на заседании ученого совета Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина 22 апреля 1987 г.

новых фаз: 1) иммунологической, 2) патохимической и 3) патофизиологической. Иммунологическая фаза специфична и состоит в реакции антиген-антитело или антиген-сенсibilизированный лимфоцит при клеточном типе ответа. Сущность патохимической фазы заключается в вовлечении в процесс клеток-мишеней, в первую очередь тучных клеток и базофилов, с которыми связано включение в патогенез аллергии многих биологически активных веществ — гистамина, серотонина, медленно реагирующей субстанции аллергии, фактора активации тромбоцитов и пр. При клеточном типе реакции, протекающей без участия антител, роль гуморальных факторов проявляется в освобождении лимфоцитами биологически активных веществ — лимфокинов, с которыми связано вовлечение в аллергический процесс макрофагов, эозинофилов и других эффекторных клеток, осуществляющих разрушение и элиминацию аллергена.

Современный уровень развития иммунологической науки позволил получить представление о тех изменениях в иммунной системе, которые имеют место при аллергии. В процессе многолетнего изучения гистамина как важного фактора в развитии аллергии в последнее время выявляются новые стороны его действия, в частности его влияние на функцию Т-лимфоцитов. Гистамин способен ингибировать Е-розеткообразование Т-лимфоцитами. Мы убедились в этом в ходе исследований, проведенных врачом В. Е. Новиковой у детей, страдающих пищевой аллергией, у которых была повышена способность гистамина тормозить Е-розеткообразование, что свидетельствовало об увеличении в крови числа Т-лимфоцитов с рецепторами к гистамину. Позднее аналогичные результаты были получены в эксперименте Р. С. Фассаховым (1982). Данные клетки в настоящее время рассматриваются как популяции, обладающие супрессорной активностью. Накопление их при сенсibilизации, возможно, является компенсаторной реакцией в иммунной системе при действии антигена.

Аллергическая сенсibilизация, как указывалось, обуславливает повышение чувствительности органов и тканей к антигену и другим биологически активным веществам. Из литературы известно, что при бронхиальной астме возрастает чувствительность бронхов к таким биологически активным веществам, как гистамин и ацетилхолин. В ранее выполненных исследованиях мы в этом убедились на других моделях — желчном пузыре, сердце. Однако данный факт,

особенно по отношению к такому серьезному аллергозу, как бронхиальная астма, требовал дальнейшего исследования. Мы располагаем результатами, полученными в клинических исследованиях у взрослых и детей при бронхиальной астме. Так, в работе доц. В. Н. Цибулькиной было показано, что у больных инфекционно-аллергической астмой в самых ранних ее фазах (предастма, I стадия бронхиальной астмы) даже в состоянии полной клинической ремиссии реактивность бронхолегочного аппарата к антигену и гистамину остается повышенной; наблюдается значительное нарастание показателя лабильности бронхов; латентный бронхоспазм, выявляемый у больных, усиливается при проведении пробы с физической нагрузкой и сопровождается задержкой восстановления содержания кислорода в крови. Результат пробы с физической нагрузкой может быть объяснен в свете работ проф. И. М. Рахматуллина о повышении чувствительности проприорецепторов скелетных мышц в условиях сенсibilизации. Гистамин, примененный в дозах, не влияющих на дыхание здоровых лиц, вызывал нарушение бронхиальной проходимости у 62% больных предастмой и 82% больных астмой. Эти данные о дисфункции бронхов уже в самом раннем периоде формирования заболевания (на стадии предастмы) позволяют рекомендовать пробы, выявляющие повышенную чувствительность бронхов и латентный бронхоспазм, в качестве критериев группы риска с целью диспансерного наблюдения больных.

В исследованиях асс. Т. В. Клыковой у детей, больных бронхиальной астмой различной этиологии (пищевой, пылевой, сочетанной пищевой и пылевой, полливалентной), отмечено снижение функции клеточного и повышение активности гуморального звена иммунитета, в особенности уровня IgE, усугубляющиеся при полисенсibilизации. При изучении возбудимости бронхиального дерева у больных детей в периоде клинической ремиссии с помощью новодринового теста также выявлен латентный бронхоспазм и обнаружено снижение порога чувствительности к ацетилхолину и гистамину. По мнению А. Д. Адо, повышение чувствительности холинергических структур следует рассматривать как выражение специфического воздействия антигенов на процессы передачи возбуждения в холинергических синапсах.

А. Д. Адо и соавторами (1985) показано, что стимуляция холинорецепторов приводит к увеличению числа IgE положительных В-лимфоцитов. Этот факт

свидетельствует о влиянии холинергических механизмов на иммунологический процесс. Повышение возбудимости холинорецепторов играет важную роль в развитии бронхоспазма. Т. В. Клыковой проведен сравнительный анализ состояния бронхов при различных видах сенсибилизации. Выявлено, что снижение порога чувствительности бронхов к ацетилхолину наблюдается в разной степени в зависимости от вида и степени сенсибилизации, достигая наибольшей выраженности (до 76—78%) при поливалентной сенсибилизации.

В развитии астмы существенную роль отводят уменьшению возбудимости β -адренергической рецепции бронхов, что приводит к угнетению образования цАМФ. С одной стороны, это способствует высвобождению медиаторов аллергии, с другой — ослабляет действие веществ, вызывающих обычно расширение бронхов.

Существенный интерес и практическую значимость представляет определение состояния β -адренорецепторов бронхов при астме. В клинической практике для данной цели используется адреналиновый тест, позволяющий косвенно судить о состоянии β -рецепторов печени и скелетных мышц, активация которых приводит к изменению сахарной кривой в ответ на действие адреналина. Использование Т. В. Клыковой адреналинового теста при atopической астме у детей показало снижение гипергликемического ответа в 84% случаев, что косвенно свидетельствует об угнетении β -рецепторной чувствительности бронхов. Полученные результаты вошли в комплекс признаков, определяющих диагностические критерии различных форм atopической астмы у детей. Тяжесть клинического течения и патогенетические сдвиги были наиболее выраженными при сочетанных формах сенсибилизации.

Изучение нами роли серотонина в механизме аллергических реакций кишечника, желчного пузыря, при экспериментальном анафилактическом шоке не выявило существенной роли этого медиатора, хотя это не исключает его участия в других аллергических феноменах.

Заслуживает внимания влияние антигенов на ферментные системы лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и др. Известна роль лизосомальных ферментов в развитии некоторых форм аллергии, в частности при цитотоксических реакциях. Сочетание высокой активности лизосомальных ферментов с угнетением активности митохондриального фермента альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) рассматривается рядом авто-

ров как цитохимический показатель гиперчувствительности организма.

Асс. Л. И. Мальевой изучался цитохимически комплекс ферментов лейкоцитов (щелочная и кислая фосфатазы нейтрофилов, кислая фосфатаза лимфоцитов, α -ГФДГ лимфоцитов) при хронических неспецифических сальпингоофоритах, протекающих на фоне аллергии организма. Результаты показали, что для данной формы аллергического воспалительного процесса характерны значительное повышение активности кислой фосфатазы лимфоцитов и снижение α -ГФДГ лимфоцитов, сохраняющиеся даже в стадии стойкой ремиссии, несмотря на нормализацию других показателей — активности щелочной фосфатазы нейтрофилов, уровня сиаловых кислот и пр. Аналогичные результаты были получены Т. В. Клыковой при исследовании ферментов лимфоцитов у детей, больных бронхиальной астмой. Наблюдалось значительное увеличение числа лимфоцитов с высоким содержанием кислой фосфатазы.

Эти факты подтверждают участие лизосомальных ферментов лимфоцитов в процессах аллергического воспаления и в известной мере могут быть дифференциально-диагностическим признаком, характеризующим аллергический генез заболевания по сравнению с теми его формами, которые протекают без аллергического фона.

Медиатором, образующимся вне тучных клеток, но при помощи выделившихся из них активаторов, является брадикинин. В настоящее время комплекс гуморальных факторов, объединенных общим названием — калликреин-кининовая система (ККС) — активно изучается в плане аллергии, однако отдельные механизмы ее участия при аллергии еще не до конца выяснены.

В исследованиях, проведенных асс. С. М. Райзман, исследовалась динамика компонентов ККС при сенсибилизации и анафилактическом шоке в эксперименте. Состояние сенсибилизации не вызвало существенных сдвигов в ККС, в то же время при анафилактическом шоке наблюдалось значительное повышение активности калликреина, резко выраженное снижение ингибитора калликреина, уменьшение кининогена, что свидетельствовало о значительно выраженной активации системы при шоке.

Имеются данные о значении кининов в развитии бронхиальной астмы, что весьма обоснованно, поскольку блокада β -адренорецепторов бронхов способствует сократительному эффекту кининов (В. И. Пыцкий, 1984).

Исследованиями нашего соискателя Н. А. Горст показано, что в условиях стафилококковой патологии легких нарушается их барьерная функция в отношении свободных кининов, возможны даже их местная гиперпродукция и задержка калликреина в легочной ткани. Изменение барьерной функции легких зависит, вероятно, от нарушения активности фермента кининазы-2, которая локализуется в эндотелии легочных сосудов. Подобный механизм возможен, очевидно, и при поражениях легких аллергической природы.

Актуально определение не только роли каждого из биологически активных веществ в патогенезе аллергии, но и, особенно, закономерности их взаимодействия, что сближает результаты исследований с реальными ситуациями, складывающимися в ходе патологического процесса.

При изучении взаимодействия гистамина и кининов с применением соответствующих ингибиторов было выявлено, что наиболее важным гуморальным механизмом анафилактического шока является активация ККС. Гистамин участвует в развитии шока не только непосредственно, но и стимулируя активацию кининов, то есть является посредником в осуществлении антигенного воздействия на органы-эффекторы через систему кининов.

В плане взаимодействия гуморальных факторов при аллергии нас интересовал и другой вопрос. Известно, что развитие шока сопровождается снижением комплемента в крови, однако значение этого феномена оставалось не вполне ясным. Вместе с тем известно, что некоторые виды антител (IgG и IgM), соединившись с антигеном и образовав иммунные комплексы, способны фиксировать и активировать комплемент. Мы также убедились в том, что при развитии анафилактического шока у животных снижается комплемент в крови. В то же время вскоре после разрешающего введения антигена в крови обнаруживались иммунные комплексы, содержание которых постепенно снижалось, что мы объясняли их переходом в сенсibilизированные ткани. Было важно выяснить, происходит ли фиксация комплемента иммунными комплексами. Экспериментально мы доказали, что образующиеся при шоке иммунные комплексы в состоянии фиксировать и активировать комплемент. Шок угнетался сильнее под действием ϵ -аминокапроновой кислоты, чем антигистаминных препаратов и контрикала. По-видимому, данный препарат

выключает не только действие гистамина и кининов, но и комплемента.

Таким образом, известное значение в развитии анафилактического шока имеет образование циркулирующих иммунных комплексов, способных фиксировать и активировать комплемент. Данный факт интересен и в том отношении, что подтверждает участие в механизме шока не только реагинов, относящихся к IgE и не обладающих свойством фиксировать комплемент, но также и антител других классов, вероятно IgG, способных осуществлять этот эффект. В свете тех фактов, которые мы получили при изучении динамики комплементарной системы при шоке, складывается определенное впечатление о том, что роль комплемента в разные фазы аллергического процесса может быть неоднозначной. Поскольку в ранней стадии происходит активация комплемента иммунными комплексами, то вполне возможно образование в ходе активации фрагментов комплемента C2, C3a, C5a, способных стимулировать выделение биологически активных веществ, в частности кининов (А. А. Иванов). На более поздних сроках, когда иммунные комплексы переходят в ткани, допустимы прямое повреждающее действие комплемента и развитие органических осложнений.

Мы изучали также взаимодействие биологически активных веществ в условиях сенсibilизации на другой экспериментальной модели — изолированном желчном пузыре морской свинки. Исследовали возбудимость препарата к ацетилхолину, адреналину и антигену. Отмечены повышение возбудимости органа к ацетилхолину в процессе сенсibilизации и высвобождение последнего при аллергическом сокращении. Адреналин у нормальных и сенсibilизированных животных не оказывал существенного влияния на тонус пузыря. Однако его повторное применение после воздействия антигена давало выраженный сократительный ответ, еще более значительный после ацетилхолина.

Объяснение этим фактам можно найти в следующем. Во-первых, воздействие ацетилхолина сопровождается выходом в среду ионов калия, а в таких условиях гиперполяризация мембраны может сменяться деполяризацией, что реализуется в сократительной реакции мышцы вместо обычно наблюдаемого расслабления (Р. С. Орлов). Во-вторых, при аллергической реакции происходит блокада β -адренорецепторов гладкомышечных клеток, и адреналин в подобных условиях не вызывает их стимуляции, а, возможно, реализует свое действие через

α -рецепторную систему. Известны факты, когда применение β -блокаторов приводило к стимулирующему эффекту адреналина на сократительную деятельность матки вместо обычно наблюдаемого угнетения (С. В. Андреев и И. Д. Кобкова).

Для лечения аллергических заболеваний широко применяется специфическая элиминационная и гипосенсибилизирующая терапия. Эффект лечения объясняется образованием противоаллергических антител, относящихся к классу IgG (подклассы G₁, G₄). Эти так называемые блокирующие антитела при гиперчувствительности немедленного типа имеют высокой аффинитет и связывают антиген, тем самым предотвращая его контакт с IgE на тучных клетках и базофилах. Однако не всегда динамика титра антител коррелирует с клиническим состоянием больного. В некоторых случаях отмечается повышение уровня секреторного IgA, что усиливает защиту слизистых. В реакциях реактивного типа при длительном лечении наблюдается уменьшение содержания IgE. Снижение аллергизации может быть обусловлено повышением супрессорной активности Т-лимфоцитов. Имеет место угнетение реактивности базофилов и тучных клеток к антигену. Эффект лечения, согласно существующему мнению, связан с индукцией толерантности В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, что может быть следствием подавления функции Т-хелперных клеток и активации выработки антиидиотипических антител, регулирующих синтез IgE.

Мы изучали также некоторые стороны процесса десенсибилизации. В исследованиях проф. А. М. Потемкиной в ходе специфического лечения детей с пищевой аллергией параллельно клиническому эффекту были выявлены положительные сдвиги в параметрах клеточного и гуморального иммунитета: увеличение числа Т-лимфоцитов и повышение их функциональной активности, положительная динамика В-лимфоцитов, нормализация содержания IgA и IgM, повышение IgG; последнее можно рассценивать в данном случае как косвенное доказательство повышения уровня блокирующих антител.

В эксперименте нами было показано, что эффект десенсибилизации в определенной степени связан с выключением активации ККС, при этом уровень ингибитора калликреина даже повышается, что можно рассматривать как проявление адаптационной реакции.

Отмечено также снижение возбудимости гладкомышечных органов к антигену и ацетилхолину.

Следовательно, в механизме специфической десенсибилизирующей терапии имеет значение, с одной стороны, коррекция иммунологических сдвигов, с другой — нормализация гуморального статуса и функционального состояния эффекторного звена.

В заключение мы хотели бы подчеркнуть, что включение аллергического компонента в патогенез различных заболеваний приводит к изменению их клиники, более торпидному течению, низкой эффективности обычных средств терапии. Мы убедились в этом, изучая особенности хронического холецистита в совместных исследованиях с проф. Р. Х. Бурнашевой. В настоящее время мы располагаем фактами, полученными асс. Л. И. Мальцевой, об особенностях клиники хронических неспецифических сальпингоофоритов у больных с аллергической реактивностью организма. По сравнению с несенсибилизированными пациентами у них в 2,5 раза чаще встречались нарушения менструальной функции, в 1,5 раза — трубное бесплодие, в 4 раза — невынашивание беременности. Положительный эффект лечения был достигнут лишь после применения десенсибилизирующей и иммунокорригирующей терапии.

Изложенные нами данные показывают, что роль гуморальных факторов в патогенезе аллергических реакций весьма многогранна и определяется не только их парциальным участием в развитии указанной патологии, но и сложным их взаимодействием. При этом биологически активные вещества оказывают влияние как на иммунные механизмы, так и на реакции органов-эффекторов, реализуемые в патохимической и патофизиологической фазах аллергической реакции.

Изменения регуляторных процессов, особенности клинического течения аллергозов или патологических процессов, протекающих в сенсибилизированном организме, обуславливают необходимость проведения комплексной терапии, включающей как специфические методы, направленные на исключение действия аллергена или снижение чувствительности к нему организма, так и различные способы неспецифической десенсибилизирующей терапии, способствующие нормализации регуляторных процессов и снижению возбудимости эффекторного звена с учетом конкретных факторов патогенеза.