

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. V ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л. А. Болотская

Целью изучения явился анализ основных этапов формирования и развития аллергических реакций V типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим указанный тип реакции.

Ключевые слова: типы реакций, рецепторно-опосредованные реакции, миастения, диффузно-токсический зоб, антитела к инсулину, антитела к ТТГ, антитела к ацетилхолину.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время выделяют пятый механизм повреждающего действия на клетки-мишени, сопровождающийся развитием антителозависимой клеточной дисфункции (в ряде источников именуемые как рецепторно-опосредованные аллергические реакции, или V тип гиперчувствительности) [1, с. 478].

В роли антигенов при указанных реакциях выступают нейромедиаторы или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон (ТТГ)), индуцирующие синтез антител (АТ) главным образом класса иммуноглобулинов G (IgG). Последние взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

Примером рецепторно-опосредованного стимулирующего типа аллергических реакций является развитие гипертиреоидного состояния при имитации АТ эффектов ТТГ. Описана возможность ингибирующего влияния АТ на клетки и подавление ими эффектов инсулина.

Цель работы – провести анализ обзора современной литературы для характеристики некоторых заболеваний, обусловленных аллергической реакцией V типа.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) (Болезнь Грейвса – Базедова). Аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ), а также токсическими изменениями в различных системах и органах вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов. Впервые тиреотоксикоз описал G. B. Morgagni в 1761 г. Имунная природа заболевания впервые была замечена P. P. Adams и H. B. Purves в 1956 г. Ими в сыворотке больных было обнаружено вещество, обладающее

способностью стимулировать клетки ЩЖ. Оно было названо Long acting thyroid stimulator (LATS). По своей активности это вещество в несколько раз превышало подобную способность ТТГ [2, с. 44].

В дальнейшем исследователи определили структуру LATS как совокупность АТ к рецептору ТТГ (рТТГ). В настоящее время известно несколько видов антител (АТ) к рТТГ, обладающих разным влиянием на тиреоцит. Стимулирующие АТ подобно ТТГ вызывают гиперфункцию и пролиферацию тиреоцитов и в большом количестве выявляются у больных с ДТЗ. Блокирующие АТ имеют противоположное влияние на клетки ЩЖ и выявляются у некоторых больных с гипотиреозом [2, с. 45]. В патогенезе ДТЗ основное значение придается образованию стимулирующих АТ к рТТГ класса IgG, иногда IgM. Эти АТ связываются с рТТГ, приводят его в активное состояние, запуская внутриклеточные системы (каскады цАМФ и фосфоинозитолов), которые стимулируют захват ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тиреоцитов. В отличие от ТТГ, продукция которого регулируется механизмами обратной связи, вырабатываемые АТ не контролируются этим механизмом, а вызывают гиперстимуляцию ЩЖ. В результате развивается синдром тиреотоксикоза, доминирующий в клинической картине ДТЗ: увеличение железы (зоб), тахикардия, экзофтальм [3, с. 44; 4, с. 23].

Миастения – тяжелое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, в основе которого лежит нарушение передачи импульса с нейрона на мышечное волокно, клинически проявляющееся развитием патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам и параличам. Первое описание болезни встречается в 1644 г. В 1895 г. F. Golly предложил термин

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. ALLERGIC REACTIONS OF V TYPE

L. A. Bolotskaya

The study objective is the analysis of major steps in Type V allergic reaction development. Certain diseases with this type of reaction have been described.

Keywords: reaction types, receptor-mediated responses, myasthenia gravis, diffuse toxic goiter, antibodies to insulin, TSH receptor antibody, antibodies to acetylcholine.

"myasthenia gravis pseudoparalytica". В 1900 г. было описано около 60 случаев заболевания [5, с. 12; 6, с. 103].

Впервые предположение об аутоиммунной природе заболевания было высказано D. Simpson в 1960 г. В настоящее время это одно из наиболее хорошо изученных аутоиммунных заболеваний. Органом-мишенью при миастении являются структуры синапса, непосредственно мышечная ткань. Физиология передачи активационного импульса в нервно-мышечном синапсе представляется следующей. Выделение ацетилхолина (АХ) осуществляется специализированными активными зонами пресинаптического нервного волокна, причем выброс медиатора происходит в виде определенных порций – «квантов», содержащих от 6 до 10 000 молекул АХ. Количество выделяющегося АХ зависит от интенсивности его синтеза, концентрации ионов кальция, а также от длительности и амплитуды потенциала деполяризации пресинаптической мембраны [5, с. 13].

Холинорецептор или рецептор к АХ (рАХ) представляет собой гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц, формирующий ионный канал. Структурно рецептор представляет собой гетеромер, состоящий из трансмембранно расположенных 5 белковых субъединиц, компактно организованных вокруг ионного канала. Существует несколько видов субъединиц, образующих рАХ. В зависимости от аминокислотной последовательности выделяют α -, β -, γ -, δ - и ϵ -субъединицы. К настоящему времени известно 9 разновидностей α -субъединиц ($\alpha 1$ –9) и 4 β -субъединицы ($\beta 1$ –4). В рАХ нервно-мышечных синапсов позвоночных входят $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -субъединицы, в то время как $\alpha 2$ –9 и $\beta 2$ –4 локализуются в нейрональных рАХ, которые также могут являться мишенью для атаки при различных заболеваниях. Синтез субъединиц контролируется разными генами.

После связывания АХ с определенными участками рецептора происходит поступление ионов натрия в клетку и генерация локального потенциала действия концевой пластинки, который при достижении порогового уровня вызывает деполяризацию всего мышечного волокна и мышечное сокращение. В норме нервно-мышечная передача импульса характеризуется фактором безопасности: число рАХ и количество медиатора значительно больше, чем необходимо для мышечного сокращения. рАХ концевой пластинки нервно-мышечного синапса представлены двумя видами: стабильными, имеющими период полужизни 12 дней, и быстроразвивающимися, время полужизни которых составляет 24 часа. Последние обладают высокой обновляющейся способностью. Для поддержания нормальной нервно-мышечной проводимости достаточно функционирования 25–30 % рецепторов от их общего числа [6, с. 105; 7, с. 8].

На ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антигенпрезентирующей клетки, рАХ и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют. Хотя при целенаправленном опросе нередко встречаются жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы.

Среди антигенных белков, участвующих в аутоиммунном процессе при миастении и локализованных в тимусе, идентифицированы следующие: никотиновые АХ клеточные рецепторы для антител Fcy RI (CD 64),

Fcy RII (CD 32), Fcy RIII (CD 6), белки, принадлежащие к семейству онкогенов и адизинов, Fas антигены и их лиганды, нейроэндокринные маркеры, titin-белки, ринодиновые рецепторы (RyR) скелетных мышц.

Следует отметить, что существующее разнообразие антигенных белков при миастении определяет не только полиморфизм ее клинических проявлений, но и серьезные диагностические затруднения, поскольку не всегда удается зафиксировать в крови присутствие идентичных аутоиммунных АТ (аутоАТ) и соответственно провести адекватную иммунокоррекцию. В связи с этим представляет интерес определение участия других посредников иммунологических реакций при миастении, позволяющих верифицировать соответствующий диагноз.

В основе развития миастении лежит блокада и повреждение аутоАТ нервно-мышечных синапсов, что приводит к нарушению нормальной мышечной активности. АутоАТ, связываясь с рАХ терминальной постсинаптической пластинки нервно-мышечных синапсов, блокируют присоединение к ним АХ, и тем самым нарушают проведение активационного импульса к мышечному волокну, а также индуцируют комплемент-зависимую цитотоксическую реакцию, приводящую к деградации рецепторов. Разрушение более 75 рецепторов концевой пластинки синапса является той гранью, которая приводит к нарушению полноценной функционирования нервно-мышечных синапсов и клиническому проявлению аутоиммунного процесса.

В ходе изучения особенностей иммунного ответа на рАХ было выявлено, что агрессия в той или иной степени направлена против всех субъединиц рецептора (рис. 1). Данный факт подтверждается выявлением в сыворотке крови пациентов с миастенией поликлональных АТ ко всем субъединицам рАХ. Вместе с тем основной пул АТ связывается именно с α -субъединицей [7, с. 8].

Наличие высокой концентрации аутоАТ к рАХ у подавляющего большинства больных с генерализованной миастенией позволило использовать этот показатель как важный диагностический критерий и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении [8, с. 82]. Следует иметь в виду, что термин «серонегативность» в данном случае подразумевает всего лишь отсутствие повышенного титра АТ к рАХ, наблюдаемого у 15–20 % пациентов, а вовсе не отрицание аутоиммунной природы этого недуга, что было доказано созданием экспериментальной модели на животных иммунизацией сывороткой крови от пациентов с серонегативной миастенией, а также эффективностью иммуносупрессивных методов терапии и плазмафереза.

Вторым механизмом является увеличение скорости деградации молекул рАХ. Это связано с антигенной модуляцией, в основе которой лежит эндцитоз перекрестно реагирующих с аутоАТ рецепторов с последующей их деградацией, что приводит к дефициту рАХ на постсинаптической мембране [7, с. 8].

Третий механизм, приводящий к нарушению нервно-мышечной передачи, обусловлен блокированием АТ участков связывания рАХ с АХ и последующим его функциональным блоком, и уменьшением числа способных функционировать рецепторов при сохранении их общего количества. Доля подобных блокирующих АТ во всей совокупности АТ сыворотки, направленных против $\alpha 1$ -субъединиц, невелика – до 33 %. Тем не ме-

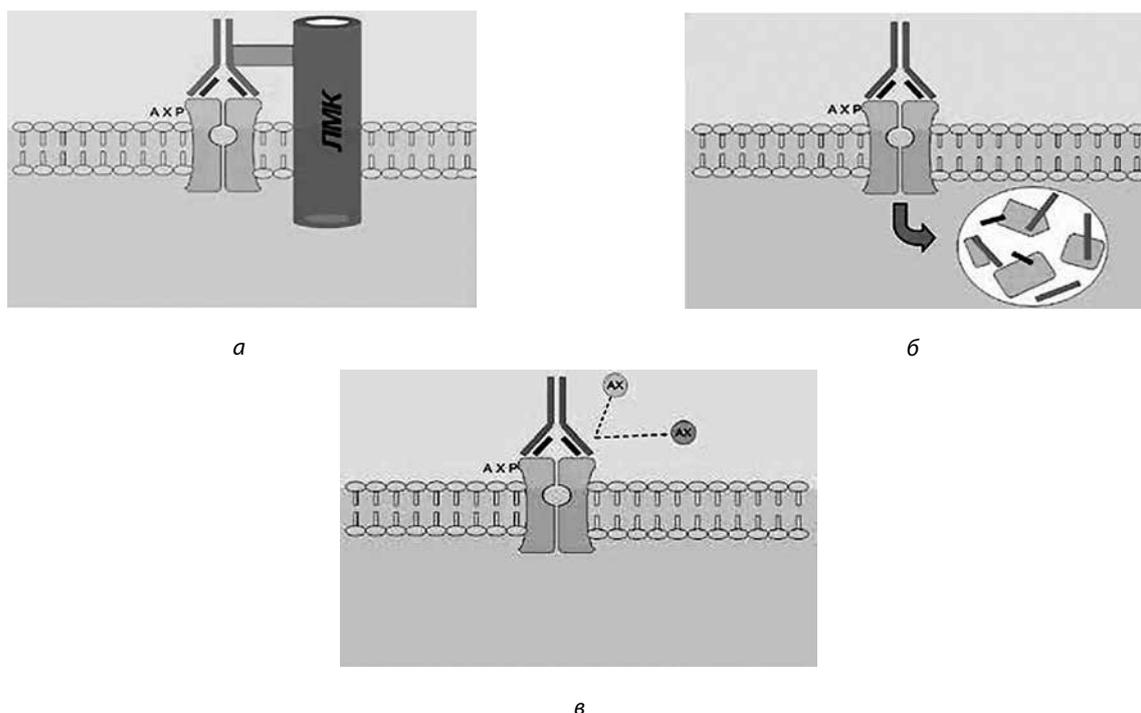


Рис. 1. Механизмы, приводящие к нарушению нервно-мышечной передачи под действием антител к ацетилхолиновому рецептору а) – активация комплемента с формированием лизирующего мембрану комплекса (ЛМК); б) – эндоцитоз комплекса антиген – антитело с последующей его деградацией; в) – функциональное блокирование ацетилхолинового рецептора. АХ – ацетилхолин [7, с. 9]

нее эти АТ даже в столь невысоких концентрациях усугубляют течение миастении и обнаруживаются у пациентов с наиболее тяжелым течением болезни.

Помимо непосредственного влияния на рАХ фиксация АТ на постсинаптической мембране ведет к разрушению синаптических складок и структурной модификации синапса. Таким образом, происходит не только уменьшение плотности рАХ, но и изменение геометрии синаптической щели. Перечисленные механизмы приводят к нарушению нервно-мышечной передачи за счет уменьшения количества функционирующих рАХ и расширения синаптической щели, что создает значительные трудности для достижения АХ своей цели, уменьшая вероятность взаимодействия медиатора с рецептором [7, с. 8].

Причина преобладания α -субъединицы в качестве доминантной антигенной мишени остается до сих пор загадкой, так как в теории любая из субъединиц рецептора содержит множество потенциальных антигенных детерминант. Исключением является локальная окулярная форма миастении, при которой АТ связываются не с α -, а с γ -субъединицей рАХ экстраокулярных мышц. При этом было показано, что у пациентов с изолированными глазными проявлениями миастении наличие АТ не только к γ -, но и к α -субъединице указывает на генерализованный характер заболевания и позволяет отличить локальную глазную форму миастении от генерализованной миастении в случае ее дебюта с глазодвигательных нарушений. Эта особенность позволила разработать иммунологический экспресс-метод диагностики окулярной формы миастении и прогнозировать вероятность генерализации болезни [7, с. 8].

Для миастении также характерно наличие в периферической циркуляции Т-лимфоцитов, sensibilizированных к рАХ, а поскольку причинами обострения миастении в 27 % являются неспецифические факторы (инфекции, физическое переутомление, интоксика-

ции, стресс), это может приводить к срыву механизмов поддержания толерантности, нарушению процессов синтеза Т-хелперных клеток [7, с. 8].

В процессе эволюции представлений об аутоиммунной природе миастении предпринимались многочисленные попытки повышения информативности такого показателя, как уровень АТ к рАХ. Исследовалась взаимосвязь концентрации этих АТ в сыворотке с различными клинически важными показателями. Результаты первых исследований указывали на прямую зависимость тяжести заболевания от степени повышения содержания АТ. Подобный вывод с учетом представления об аутоиммунной агрессии против рАХ как о ведущем патогенетическом механизме, казалось бы, должен был быть вполне ожидаемым и закономерным. Тем не менее, многочисленные научные работы, проведенные другими исследователями, опровергли эту точку зрения.

Полученные результаты, указывали на отсутствие какой-либо связи между содержанием АТ к рАХ и выраженностью клинической симптоматики, наличием или отсутствием тимомы, а также полом, возрастом и длительностью заболевания. Данный факт привел к появлению новых вопросов и ограничил информативную ценность этого иммунологического показателя до дополнительного критерия при постановке диагноза миастении. [7, с. 9].

Концентрация АТ к рАХ, как правило, уменьшается на фоне патогенетического лечения, включающего терапию глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также после проведения тимэктомии и плазмафереза. Однако и эти данные далеко не однозначны, поскольку улучшение состояния пациента с миастенией может наступить как на фоне неизменного уровня АТ, так даже на фоне их увеличения и, наоборот, ухудшение состояния может сопровождаться некоторым снижением уровня АТ к рАХ. Весьма вероятно, что объяснением этому может являться различный

временной интервал, в который проводилась оценка клинических и иммунологических изменений после проведенного патогенетического лечения [9, с. 15].

Миастения характеризуется полиморфизмом клинических проявлений: частые вегетативные расстройства, также признаки энцефалопатии, проявляющиеся мигренью, когнитивной дисфункцией, обязательным присутствием кардиомиопатии с нарушениями функций дыхательной системы.

При данном заболевании наблюдается бимодальность: у женщин заболевание развивается до 30 лет, у мужчин – после 50 лет. Соотношение женщин и мужчин с этой патологией составляет 2:1. Так, женщины болеют почти в три раза чаще, чем мужчины в период до 40 лет. После 50-летнего возраста более высокая заболеваемость у мужчин [10, с. 155]. Операции на вилочковой железе считаются одним из наиболее эффективных методов лечения миастении [11, с. 155].

Актуальным вопросом по-прежнему остается изучение связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. Расшифровка HLA-ассоциации, определение АТ к неспецифическим молекулам с помощью

современных иммунологических тестов предполагает обнаружение фундаментальных основ развития миастении и других аутоиммунных заболеваний. А поиск новых мишеней аутоагрессии при миастении способствует разработке современных патогенетических методов воздействия на аутоиммунный процесс [6, с. 105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в наших статьях были проанализированы современные представления о гетерогенности клинических проявлений пяти типов аллергических реакций. Они связаны с разнообразием антигенных мишеней, их эпитопов и различных аутоиммунных механизмов реализации патологических процессов. Показано, что современная диагностика данных заболеваний включает использование технологий с кластеризованными антигенами, позволяющими детально исследовать механизмы, запускающие аутоиммунные реакции, осуществлять поиск антигенных мишеней среди различных форм данных заболеваний. Все это позволяет объективно переоценить эффективность используемых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Моррисон В. В. и др. Эtiологические факторы, факторы риска, стадии развития аллергических реакций гуморального и клеточных типов : лекция 1 (Основные положения) // Успехи современного естествознания. 2014. № 12 (4). С. 477–479.
2. Смирнова Г. Е., Прокофьев С. А., Зверева Я. С., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А. Клиническое значение и прогностическая роль антител к рецептору ТТГ у детей с болезнью Грейвса // Клинич. эксперимент. тиреологическая. 2006. Т. 2. № 3. С. 44–50.
3. Фадеев В. В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // Мед. совет. 2014. № 4. С. 44–49.
4. Свириденко Н. Ю., Лихванцева В. Г., Беловалова И. М., Шеремета М. С., Табеева К. И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. № 2. С. 23–26.
5. Смолин А. И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 118. № 3. С. 12–15.
6. Конькова Д. Ю. История исследования миастении – от описания симптомов до изучения патогенеза // Дальневосточ. мед. журн. 2015. № 1. С. 103–107.
7. Дедаев С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 2. С. 6–15.
8. Романова Т. В. Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (90). С. 82–86.
9. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Санадзе А. Г., Аблицов А. Ю., Сиднев Д. В., Дедаев С. И., Магомедов Б. А. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией // Вестн. Национал. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. 2011. Т. 6. № 4. С. 15–19.
10. Бардаков С. Н., Живолупов С. А., Рашидов Н. А. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2016. № 1 (53). С. 154–164.
11. Романова Т. В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра) // Неврология. Психиатрия. Практическая медицина. 2012. № 2 (57). С. 153–157.
12. Один В. И., Цыган В. Н. Иммунопатфизиологические особенности и лабораторная диагностика сахарного диабета тип I // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 4. С. 45–53.
13. Батуринов В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. А. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания // Мед. вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 80–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотская Лариса Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: labolotskaya@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Bolotskaya Larisa Alexeevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: labolotskaya@mail.ru.