

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. IV ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧАСТЬ I

Л. А. Болотская

В статье проведен обзор литературы основных этапов формирования и развития реакций IV типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим данный тип реакции.

Ключевые слова: типы реакций, гиперчувствительность замедленного типа, инфекционная аллергия, реакции отторжения трансплантата, контактный дерматит.

ВВЕДЕНИЕ

В реакциях гиперчувствительности типа IV (син.: клеточно-опосредованных, замедленного, инфекционно-аллергического или туберкулинового типа) принимают участие, главным образом, макрофаги и Т-лимфоциты, взаимодействующие с носителем чужеродного антигена. Взаимодействие антигенов-аллергенов с антигенпрезентирующими клетками (АПК) обеспечивается при участии Тоол-рецепторов (TLR4, TLR5, TLR6, TLR62), экспрессируемых на их мембранах. Сенсибилизированные Т-лимфоциты после фиксации ими антигена оказывают либо непосредственное цитолитическое действие на клетки мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Примерами реакций типа IV могут быть аллергический контактный дерматит (АКД), ревматоидный артрит различных клинических форм течения, инфекционно-аллергические реакции при туберкулезе, лепре, сальмонеллезе и др. [1, с. 84]. Ключевые звенья патогенеза аллергических реакций типа IV приведены на рис. 1.

Причинами аллергии типа IV могут быть компоненты различных микроорганизмов, одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вирус-содержащие и опухолевые клетки; собственные, но измененные белки организма (например, коллаген или амилоид) или чужеродные протеи-

ны (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения); гаптены: например, лекарственные средства (пенициллины, новокаин, препараты, содержащие золото), органические низкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол) [1, с. 84].

Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях представлена на рис. 2. В механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится антигенпрезентирующим макрофагам, дендритным и другим клеткам, обеспечивающим фагоцитирование и комплексообразование негидролизованной части антигена-аллергена с белками II класса молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКС), а также презентацию антигена комплементарному клону Т-хелперов 0 типа (Th0). Одновременно АПК продуцируют цитокины – интерлейкины (ИЛ-12, 23, 27), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку антигенчувствительных клонов Th1 [2, с. 487].

Главным цитокином в реакциях IV типа является интерферон (ИФ)- γ , продуцируемый Th1, который вызывает активацию макрофагов, вовлечение их в иммунный ответ за счет их фагоцитарной активности и уничтожения клеток-мишеней в процессе фагоцитоза, а также за счет усиления продукции монокинов с полимодальной направленностью действия. ИЛ-2, продуцируемый Th1, обеспечивает аутокринную ак-

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. IV TYPE OF ALLERGIC REACTION PART I

L. A. Bolotskaya

In the paper the main stages of formation and development of type IV reactions are analyzed. The characteristics of some diseases, which have this type of reaction, is performed.

Keywords: types of reactions, delayed type hypersensitivity, infectious allergy, graft-versus-host disease, contact dermatitis.

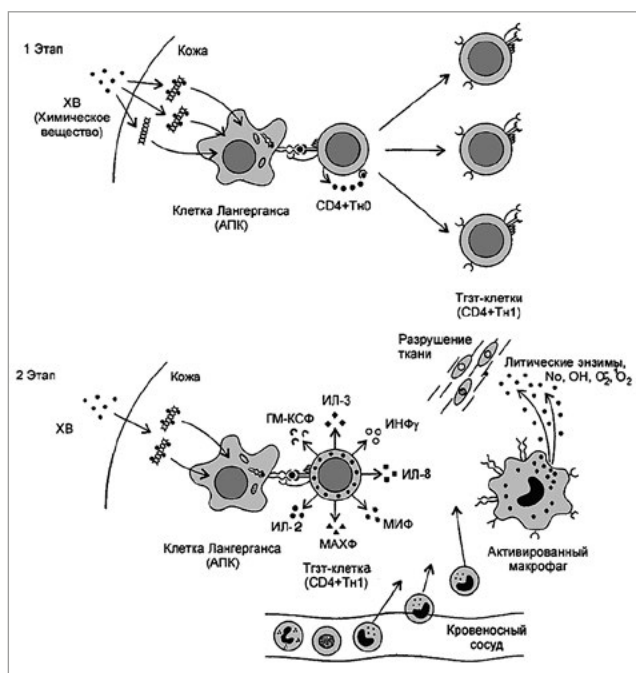


Рис. 1. Звенья патогенеза при клеточно-опосредованных реакциях [35]

тивацию этих клеток лимфоцитов и паракринную неспецифическую пролиферацию Т-эффекторов. Антигенстимулированные Т-лимфоциты-хелперы и Т-лимфоциты-эффекторы обеспечивают продукцию медиаторов аллергии клеточного или замедленного типа, получивших название лимфокинов. Многие лимфокины обладают дистантным биологическим эффектом [2, с. 488].

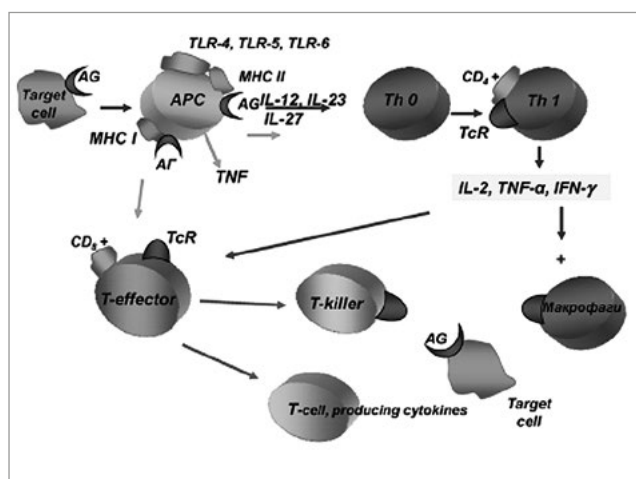


Рис. 2. Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях [36]

Стадия сенсibilизации. После процессинга и презентации антигена лимфоцитам происходит их антигензависимая пролиферация и дифференцировка с образованием CD4+ Т2-хелперов (Т-эффекторов реакций гиперчувствительности замедленного типа) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Сенсibilизированные Т-клетки циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет (лимфоциты как клетки памяти), храня информацию о чужеродном антигене. Повторное попадание того же аллергена в организм и контакт с ним

иммунокомпетентных клеток обуславливает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание большого числа различных специфических по отношению к данному аллергену Т-лимфоцитов (преимущественно Т-киллеров). Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и разрушают чужеродный антиген и его носителя [1, с. 84].

Патобиохимическая стадия. Сенсibilизированные Т-лимфоциты-киллеры при участии рецепторов распознают чужеродную клетку-мишень и уничтожают ее. При этом экспонируемый на поверхности клетки-мишени антиген в комплексе с молекулой ГКС I класса связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита. В данном процессе участвует также молекула CD8+ -клеточной мембраны Т-лимфоцита. Секретируемый Т-хелперами ИЛ-2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают клетку-мишень и прикрепляются к ней. Цитотоксические CD8-Т-лимфоциты оказывают прямое действие. CD8-Т-лимфоциты обеспечивают развитие цитолиза клетки-мишени, на мембране которой фиксирован антиген, в три стадии [2, с. 488]:

I стадия – стадия двойного распознавания антигена в комплексе с белками ГКС I класса, экспрессируемые на клетке-мишени.

II стадия – стадия летального удара возникает в процессе контакта Т-лимфоцита-эффектора с клеткой-мишенью при участии белка перфорины, лимфотоксина или индуктора апоптоза, получаемых клеткой мишенью при межклеточном контакте.

III стадия – стадия коллоидно-осмотического лизиса, возникающего вслед за перфорацией мембраны и пассивной диффузией ионов, а затем и высокомолекулярных соединений по осмотическому градиенту через поврежденную мембрану.

В цитоплазме активированного Т-лимфоцита присутствуют мелкие темные органеллы, содержащие белок перфорины. Выделяемые Т-киллером молекулы перфорины полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии двухвалентного кальция (Ca^{2+}). Сформированные в мембранах клетки-мишени перфориновые поры пропускают в нее воду и соли, но не молекулы белка. Если полимеризация перфорины произойдет в интерстиции или в крови, где в избытке имеется кальций, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и уничтожить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат непосредственного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счет взаимодействия антигена на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам Т-киллер защищен от цитотоксического действия перфорины. В очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений: повреждение, деструкция и элиминация клеток мишеней (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.); альтерация, разрушение и элиминация неизмененных (нормальных) клеток и неклеточных элементов тканей. Это объясняется тем, что альтерирующие эффекты многих биологически активных веществ антигеннезависимы (неспецифичны) и распространяются на нормальные клетки. Именно поэтому аллергические реакции часто носят генерализованный характер – развитие воспалительной реакции. Завершается это образованием гранулем, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и ги-

гантских клеток, фибробластов, волокнистых и других не клеточных структур. Гранулемы типичны для аллергических реакций типа IV [1, с. 85].

Стадия клинических проявлений. Описанные выше изменения клинически проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируются как инфекционно-аллергические (артритическая, туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллезная), в виде диффузных гломерулонефритов (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергических реакций: дерматита, конъюнктивита и других [1, с. 86].

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ IV ТИПА

Аллергические контактные дерматиты. Аллергия этого типа чаще возникает к низкомолекулярным веществам органического и неорганического происхождения: различным химическим веществам, краскам, лакам, косметическим препаратам, антибиотикам, пестицидам, соединениям мышьяка, кобальта, платины, воздействующим на кожу. АКД могут вызывать также вещества растительного происхождения – семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH₂-группами протеинов кожи. Эти конъюгаты обладают сенсибилизирующими свойствами. АКД развивается как результат эпикутанного внедрения аллергена. При этом после латентного периода, который может составлять от 4–10 дней до 6 месяцев и даже 1–5 лет, развивается острое аллергическое воспаление [2, с. 488]. Кратковременный контакт с аллергеном обычно приводит к заболеванию длительностью в несколько дней или недель, но постоянный контакт с аллергеном может вызывать развитие хронического процесса и приводить к стойкой нетрудоспособности пациента. При АКД поражается не только участок кожи, контактировавший с раздражителем, но и любые другие участки кожи [3, с. 49].

Сенсибилизация обычно возникает в результате длительного контакта с аллергеном. При АКД патологические изменения наблюдаются в поверхностных слоях кожи: инфильтрация воспалительными клеточными элементами, дегенерация и отслойка эпидермиса, нарушение целостности базальной мембраны. Морфологические изменения при АКД обусловлены фазным характером инфильтрации. Через 2–3 ч после инъекции антигена-аллергена возникает инфильтрация тканей сегментоядерными нейтрофилами. Через 5–6 ч в периваскулярной области появляются моноциты. Через 8 ч инфильтрация моноцитами становится интенсивной, к 24–72 ч она уменьшается. Клеточные элементы, содержащиеся в очаге воспаления, представлены в основном лимфоцитами и макрофагами [2, с. 488].

При АКД кожа имеет специфические клинко-морфологические особенности, которые зависят от степени тяжести и периода обострения заболевания. В период неполной ремиссии хронического АКД формируется фиброз, снижение васкуляризации и преимущественно мононуклеарная инфильтрация дермы [4, с. 72]. В фазе сенсибилизации антиген/гаптен проникает в эпидермис, связывается с клеточными или внеклеточными белками и захватывается эпидермальными АПК: клетками Лангерганса (КЛ) или другими дендроцитами. Антиген перерабатывается для последующего представления лимфоцитам. После знакомства с антигеном, КЛ переходят в активизированное состояние. Активация

АПК происходит под влиянием самого антигена, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО-α), продуцируемых кератиноцитами, АПК и дермальными клетками. Активация и миграция КЛ во многом зависят от индукции ИЛ-1β. В лимфатическом узле КЛ представляют антиген наивным Т-лимфоцитам и сенсибилизируют с помощью молекул ГКС. Какая-либо одна конкретная популяция Т-лимфоцитов, ответственная за дальнейшее развитие реакций АКД, до сих пор неизвестна [5, с. 11]. Т-лимфоциты-цитотоксические (CD8+) обнаруживаются в очаге уже через 6 ч с момента воздействия гаптена, и их количество в очаге прогрессивно возрастает к 48 ч. Инфильтрирующие очаг цитотоксические Т-лимфоциты пребывают в активированном состоянии. В противоположность этим клеткам регуляторные Т-лимфоциты-хелперы (CD4+) не рекрутируются в очаг в первые часы после воздействия гаптена. Впервые они появляются в очаге спустя 24 ч, и их миграция в очаг ассоциируется со спадом воспалительной реакции. Таким образом, в развитии типичной клеточной картины воспаления кожи имеют значение различия в кинетике миграции различных типов клеток (CD4+ и CD8+). С этих позиций острая фаза реакции контактной гиперчувствительности может быть определена как антиген-специфическое воспаление, развивающееся в результате миграции в место приложения антигена цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в отсутствии регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+). Разрешение острого воспаления связано с миграцией данных клеток [6, с. 25].

Поскольку через неповрежденный эпидермальный барьер не проникают неполноценные антигены с высокой молекулярной массой, антигены, вызывающие АКД, обычно рассматриваются как гаптены. Список веществ, способных вызывать АКД, постоянно расширяется. Наиболее распространенный бытовой аллерген во всем мире – никель, входящий в состав покрытия часов, молний, украшений, пуговиц, пряжек, оправы очков и пр. [7, с. 87].

Значительную роль в развитии АКД играют вещества-компоненты средств декоративной косметики (ланолин, душистые вещества, кватерний-15, парафенилдиамин, канифоль, перуанский бальзам и пр.), средства для обесцвечивания волос, краски для волос, лаки для ногтей, пудра, губная помада, сухие духи и прочее, а также моющие и стиральные вещества, шампуни, косметические препараты, в состав которых входит формальдегид [8, с. 39], тимеросал (смесь тиосалициловой и этилмеркуровой кислоты), который используют как консервант в вакцинах, растворах для контактных линз, антисептиках и косметических продуктах [9, с. 65].

В список основных аллергенов, выделенных Североамериканской группой по изучению АКД, включены два лекарственных средства – антибиотики для наружного применения неомицина сульфат и бацитрацин [10, с. 69]. Чаще всего они используются в комбинации друг с другом и топическими стероидами в кремах для офтальмологического применения, антибактериальных мазях. При лекарственной аллергии на пенициллин альтернативу β-лактамам антибиотикам могут составить макролиды. Однако они сами также могут быть индукторами аллергических реакций, хотя достаточно редко. Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина. А при приме-

нении аминокликозидов аллергические реакции развиваются крайне редко, однако не исключена манифестация псевдоаллергических реакций [11, с. 235].

Фотоаллергический контактный дерматит является классической реакцией гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) со стороны кожи в ответ на действие фотоаллергена или фотоантигена у пациента, который ранее был sensibilized к этому или перекрестно реагирующему химическому веществу [12, с. 1768].

Для большинства фотоаллергенов спектр действия находится в УФ А-диапазоне, но некоторые из них вызывают реакции при воздействии УФ в диапазонах А и В, как, например, дифенгидрамина гидрохлорид и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при местном применении на коже в виде гелей и мазей [13, с. 1352].

Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой рифампицином, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. А введение ванкомицина в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и, как следствие, развитие анафилактических реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека». Таким образом, знание основных клинических проявлений лекарственной аллергии на антибиотики позволяет своевременно заподозрить диагноз, отменить «виновный» препарат и предотвратить тяжелые последствия [11, с. 235].

При развитии профессионального АКД чаще всего выявляется sensibilization к соединениям хрома, никеля, кобальта, углеводородов нефти, каменного угля, синтетическим смолам, лекарственным веществам, формальдегиду, формалинсодержащим полимерам, кислотам, щелочам и пр. [14, с. 16]. Несколько реже регистрировались положительные тесты на смесь карбаматов (изделия из резины, латекса, шампуни, мыла, пестициды), никель (предметы из никелированных и нержавеющей металлов, пищевые продукты) и кверниум-15 (биоцидный консервант в косметических средствах, бытовой и промышленной химии клеев, лаков, красок, чернил) [8, с. 40]. Еще реже наблюдались реакции на дихромат калия и парабены. В большинстве случаев контактная sensibilization носит поливалентный характер, но интенсивность реакции обычно невысока [15, с. 21]. Основными причинами АКД, связанного с использованием защитных перчаток, являются акселераторы, применяющиеся при вулканизации перчаток (в основном – тиурам, тетраметилтиурам моносульфид, карбонат) антиоксиданты, придающие им долговечность. Таким образом, возникает генерализованная реакция, угрожающая серьезными последствиями вплоть до анафилактического шока и летального исхода [16, с. 28].

АКД могут вызывать также вещества как животного, так и растительного происхождения – семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH₂-группами протеинов кожи. Эти конъюгаты обладают sensibilizing свойствами.

Аллергены рыбы и морепродуктов являются очень сильными. Sensibilization к ним сохраняется годами даже при полном исключении контакта с ними и может обнаруживаться у детей с атопией, не употребляющих рыбу и морепродукты, поскольку они могут действо-

вать как пищевые, контактные и аэроаллергены, вызывая респираторные, кожные, гастроинтестинальные и системные аллергические реакции [17, с. 19].

Лихенизированные грибы (лишайники) представляют собой симбиотическую ассоциацию между грибом, обычно аскомицетом, но в некоторых случаях базидиомицетом или дейтеромицетом, и одним (или более) фотосинтезирующим партнером – зеленой водорослью или цианобактерией (сине-зеленой водорослью). Представители ряда профессиональных групп населения (работники лесного хозяйства, оленеводы, садоводы, геологи, сборщики лишайников, дизайнеры и др.) регулярно контактируют с лихенизированными грибами, вследствие чего у некоторых диагностируют контактный дерматит. Кроме того, такой активный отдых, как охота, сбор ягод и грибов, а также контакт с деревьями, дровами, покрытыми лишайниками, могут также вызвать контактный дерматит. Наиболее часто выявляемыми аллергенами являются такие вторичные лишайниковые вещества, как атранорин, усниновая, эверновоя, перлатоловая, диварикатовая кислоты. Экстракты лишайников *Evernia prunastri* и *Pseudevernia furfuracea* часто применяются в парфюмерии для фиксации запаха. Однако значительную долю этих экстрактов составляют хлоратранол и атранол, являющиеся продуктами распада хлоратранорина и атранорина. Эти вещества совместно являются мощными агентами, довольно быстро после применения парфюмерии вызывающими аллергическую реакцию. И даже после полимерной очистки экстракта в нем остается достаточное количество этих веществ, чтобы вызвать у чувствительных к ним людей контактный дерматит. Поэтому исследователи рекомендуют производителям парфюмерии полностью удалять из экстрактов *Evernia prunastri* хлоратранол и атранол ввиду небезопасности их для здоровья потребителей их продукции [18, с. 246].

Самое первое эпидемиологическое популяционное исследование АКД в Европе было проведено немецкими врачами Н. Röckl, Е. Muller и W. Hiltermann в 1966 г., которые провели аппликационное тестирование 357 детям в возрасте от 1 месяца до 14 лет нестандартными аллергенами. Впервые авторами данной работы были сделаны следующие важные для развития аллергологии выводы: полученные клинические данные не связаны с реактивным типом аллергического воспаления; средняя распространенность АКД составляет 20 % в общей популяции как у детей, так и у взрослых; прокалывание ушей и длительное курение является провоцирующим фактором развития АКД и имеет непосредственную связь с экземой на руках [10, с. 67].

В настоящее время золотым стандартом диагностики АКД признаны аппликационные тесты. Разнообразие причин АКД явилось основой для разработки целого комплекса диагностических панелей, позволяющих выявить sensibilization к отдельным химическим соединениям в зависимости от особенностей профессиональной деятельности пациента [19, с. 14].

В настоящее время диагностика АКД основана на данных анамнеза, клинической картине, физикальном обследовании, а также на результатах накожных аппликационных тестов. Аппликационные тесты рекомендовано проводить не ранее, чем через месяц после появления острого АКД, когда наступает стадия регресса или ремиссия [20, с. 160].

Инфекционная аллергия. Реакции ГЧЗТ развиваются при хронических бактериальных, вызванных грибами и вирусами инфекциях, а также при заболеваниях, вызываемых простейшими (токсоплазмоз), при глистных инвазиях. Сенсибилизация к микробным антигенам обычно развивается при воспалении. Не исключена возможность сенсибилизации организма некоторыми представителями нормальной микрофлоры (нейссерии, кишечная палочка) или патогенными микробами при их носительстве. Сенсибилизация к микробным антигенам в определенных условиях благоприятствует ликвидации патологического процесса. Одним из механизмов повышения устойчивости при данном типе реакции может служить повышение неспецифической резистентности (усиление метаболической активности и фагоцитарной способности макрофагов, повышение активности лизоцима) [2, с. 488].

Изучение ГЧЗТ в качестве одной из важных областей клеточного иммунитета может способствовать решению важных вопросов патогенеза, диагностики и лечения бактериальных инфекций. В то же время, давая существенный положительный эффект, ГЧЗТ при ее гиперергическом проявлении может явиться причиной осложнений и неблагоприятных исходов [21, с. 22].

Многие бактериальные и вирусные возбудители могут выступать в качестве триггеров таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, atopический дерматит, аллергический ринит. Инфекционные агенты запускают каскад иммунологических реакций, усиливая и поддерживая патологический процесс на слизистых оболочках и коже. Так, например, наиболее частыми инфекционными осложнениями atopического дерматита у детей является пиодермия в виде импетиго, фурункулов, фолликулитов, остеофолликулитов, «заед», абсцессов, везикулопустулеза, требующих назначения местной и системной антибактериальной терапии [22, с. 27].

Для выявления сенсибилизации организма к инфекционным аллергенам разработан комплекс методов, включающий кожные пробы и аллергологические тесты *in vitro*. Использование накожного алерготестирования сопряжено с риском возникновения общих и местных реакций на дополнительную антигенную нагрузку. К недостаткам данного теста можно отнести риск возникновения ложноположительного результата при наличии аллергии и других иммунопатологических состояний; учет реакции осуществляется через 24–48 ч [23, с. 89].

С конца XX века и по настоящее время ведутся исследования, направленные на замену инвазивных аллергических тестов на более безопасный и высокоспецифичный метод оценки аллергической перестройки организма *in vitro*. В 1994 г. Sainte-Laudu с соавт. [23, с. 90] впервые предложили определение дегрануляции базофилов методом проточной цитометрии.

Определение Т-клеточно-опосредованной миграционной активности лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) является одним из основных тестов выявления функциональной активности Т-клеток. Торможение миграции лейкоцитов может быть весьма значительным при состоянии повышенной активности лимфоцитов. Если Т-лимфоциты не сенсибилизированы к данному антигену, реакции торможения не происходит. Тест характеризует активность воспалительного процесса. При использовании бактериальных антигенов положительные результаты миграционной активности лейкоцитов помогают ре-

шить вопрос об этиологии воспалительного инфекционного процесса. Если в качестве антигенов использовать специфические структуры тех или иных внутренних органов (например, мембраны кардиомиоцитов, печеночных липопропротеидов и т. д.), РТМЛ может оказаться полезной для подтверждения местной (органной) ГЧЗТ [21, с. 22; 24, с. 70].

Отторжение трансплантата. Под отторжением понимают патологический процесс, возникающий в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на антигены донора и проявляющийся нарушением функции трансплантата. Отторжение трансплантата – это нормальная реакция иммунной системы. Непосредственно после включения трансплантата в системный кровоток реципиента начинается иммунный конфликт, который обусловлен активацией как нативного (врожденного), так и адаптивного иммунитета. Ведущая роль в развитии реакции отторжения отводится Т-клеткам [25, с. 76]. Важнейшую роль в распознавании чужеродного биологического материала играет ГКС – большая группа тесно сцепленных генов, обладающих крайне выраженным полиморфизмом. Эти гены кодируют специфические мембранные белки – главные человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigens, HLA) [26, с. 79].

При трансплантации организм реципиента распознает чужеродные трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) и осуществляет иммунные реакции, ведущие к отторжению трансплантата. Антигены ГКС I класса локусов A, B и C есть на всех ядродержащих клетках, а локуса G – лишь на трофобласте. Эти антигены распознаются CD8-лимфоцитами. Антигены ГКС II класса локусов DR, DP, DQ экспрессированы на лимфоидных, макрофагальных и эндотелиальных клетках. Они распознаются CD4-лимфоцитами. Кроме того, на эритроцитах имеются антигены системы ABO и Rh, в почках – системы ABO. Названные антигены тоже играют определенную роль в индукции отторжения трансплантата [2, с. 488; 27, с. 105].

Даже в эпоху современной иммуносупрессии несовпадение по HLA ухудшает прогноз выживания. Формально несовпадение по HLA может создавать предпосылки для ухудшения выживаемости реципиентов, поскольку даже современная противокризовая терапия значительно повышает риск развития инфекций. Полное совпадение по основным HLA I и II классов также не гарантирует отсутствия эпизодов острого отторжения в послеоперационном периоде. Оно может быть также обусловлено антителами (АТ) к минорным антигенам гистосовместимости – крайне полиморфным по функции и строению белкам, которые различаются даже у монозиготных близнецов. Связываясь с лигандом, они способны активировать клетки CD4 и CD8, инициируя иммунный ответ, проявляющийся в виде реакции отторжения даже при отсутствии HLA-АТ [26, с. 80–81].

Виды трансплантатов. Различают сингенные, аллогенные и ксеногенные трансплантаты. Аллогенные и ксеногенные трансплантаты без применения иммуносупрессивной терапии отторгаются. Несмотря на появление новых, более селективных в отношении трансплантационного иммунитета иммуносупрессоров – грибковых макролидных антибиотиков (циклоспорины, FK506, рапамицин), проблема иммунологического конфликта трансплантата и реципиента еще не решена [2, с. 489].

Аллогенная трансплантация прочно вошла в практику лечения терминальных состояний, связанных с утратой функции жизненно важных органов и тканей. Однако главной преградой на пути достижения длительного приживления трансплантата остается проблема иммунологической несовместимости донора и реципиента. При этом базовые механизмы распознавания антигена при инфекции и аллотрансплантации, по-видимому, должны быть сходными [27, с. 104–105].

Механизмы отторжения трансплантата. При отторжении трансплантата наблюдается как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, в частности, механизмы ГЧЗТ, цитотоксические и иммунокомплексные реакции.

В зависимости от сроков отторжение трансплантата может быть сверхострым, острым и хроническим [29–31].

Совпадение по молекулярно-генетическому типированию между донором и реципиентом, отсутствие сенсибилизации к донорским антигенам, живой родственной донор и использование оптимальной иммуносупрессивной терапии позволяет уменьшить частоту случаев острого отторжения и продлить время жизнедеятельности трансплантата [32, с. 73]. Другой стороной мониторинга иммунного статуса являются дендритные клетки донора и реципиента, которые играют ключевую роль в инициации и развитии иммунного ответа к пересаженному органу. Миелоидные дендритные клетки вовлекаются в реакцию на трансплантат, в то время как лимфоидные клетки могут

играть роль в развитии толерантности. Длительная иммуносупрессивная терапия негативно влияет на количество дендритных клеток в циркуляции после трансплантации органов, что приводит к их уязвимости к вирусным инфекциям и опухолевым заболеваниям [32, с. 74–75].

Аутоиммунные заболевания. Развитие аутоиммунных заболеваний обусловлено сложным взаимодействием аллергических реакций клеточного и гуморального типа с преобладанием той или иной реакции в зависимости от характера аутоиммунного заболевания.

Преобладание того или иного типа аллергических реакций в патогенезе аллергического заболевания позволяет отнести его к реакциям гуморального или клеточного типов. Некоторые виды аутоиммунных заболеваний являются классическим примером одномоментного взаимодействия или последовательного развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов, лежащих в основе системного или локального воспалительно-деструктивного повреждения тканей [33, с. 5; 34, с. 23].

Таким образом, поскольку в механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится клеточным структурам, обеспечивающим фагоцитирование и презентирование эпитопов антигена с белками II класса молекул ГКС комплементарному клону Т-хелперов с последующей продукцией ряда цитокинов, то и объем диагностических мероприятий в диагностике состояний с данным типом реакции должен быть соответствующим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвицкий П. Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия // Вопр. соврем. педиатрии. 2007. Т. 6. № 5. С. 82–86.
2. Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Бизенкова М. Н.. Основные положения. Гиперчувствительность замедленного или клеточного типа (IV тип аллергических реакций) и аутоиммунные заболевания. Этиология, механизмы развития. Лекция 4// Успехи соврем. естествознания. 2014. № 12-4. С. 487–490.
3. Диковицкая И. Г., Корсунская И. М., Невозинская З. Контактный дерматит: клиника и терапия // Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и лечеб. косметологии. 2010. Т. 4. № 4. С. 49–51.
4. Уханова О. П., Шисалова Т. Н., Копылов А. В., Гетман Р. А., Лысогора Л. В. Патоморфологические изменения кожи у больных аллергическим контактным дерматитом при воздействии низкомолекулярных аллергенов (гаптенов) // Мед. вестн. Север. Кавказа. 2012. Т. 26. № 2. С. 71–73.
5. Сергеев А. Ю., Караулов А. В., Сергеев Ю. В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. № 3. С. 10–23.
6. Ткач А. В., Иванова Л. А., Измерова Н. И., Стаценко Ю. В. Современные представления о клеточных механизмах патогенеза профессиональных аллергических контактных дерматитов: обзор литературы // Медицина труда и пром. экология. 2006. № 7. С. 23–28.
7. Карпук Н. А., Карпук И. Ю. Комплексная диагностика аллергии на металлы in vitro у больных с непереносимостью металлов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 80–88.
8. Сергеев Ю. В., Гусева Т. П., Стась Л. И., Сластущенская И. Е. Оценка непереносимости средств бытовой химии у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи и верхних дыхательных путей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008. № 4. С. 39–41.
9. Лусс Л. В. Современные проблемы диагностики и терапии аллергического контактного дерматита // Доктор. Ру. 2009. № 2 (46). С. 63–67.
10. Шисалова Т. Н., Уханова О. П. Использование данных истории изучения контактного аллергического дерматита в современной медицине // Наука и современность. 2012. № 15-1. С. 67–71.
11. Носиров Ш. Б., Шертаев М. М., Иноятова Ш. Ш. Высыпания на коже как проявления лекарственной аллергии у детей раннего возраста // Internacional scientific review. 2016. № 4 (14). С. 233–235.
12. Гуссенс А. Фотоаллергический контактный дерматит // Рус. мед. журн. Т. 16. № 26. С. 1768–1771.
13. Диас Р. Л., Гардезабал Д., Пиларманрик А., Ратон Х. А., Уруттия И., Родригессоисан Х. М., Агирре К. Кетопрофен для местного применения чаще вызывает аллергический контактный дерматит, чем другие НПВП (данные ретроспективного обсервационного исследования) // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 20. С. 1348–1352.

14. Хлебникова А. Н. Подходы к терапии аллергического контактного дерматита // Эффектив. фармакология. 2011. № 10. С. 16–20.
15. Вологжанин Д. А., Гребенюк А. Н., Бала А. М. Особенности сенсibilизации к химическим аллергенам у лиц, имеющих профессиональный контакт с высокотоксичными соединениями // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. № 4–2. С. 17–21.
16. Марченко А. М. Медицинские перчатки и профилактика латексной аллергии // Мед. сестра. 2010. № 2. С. 26–29.
17. Геппе Н. А., Субботина О. А., Примаек Е. А., Петросян Ф. К. Частота и значимость аллергических реакций на рыбу и морепродукты у детей с атопией // Доктор. Ру. 2012. № 3 (71). С. 18–20.
18. Бязров Л. Г. Лихенизированные грибы как причина заболевания контактным дерматитом // Успехи мед. микологии. 2013. Т. 11. С. 264–266.
19. Вологжанин Д. А., Божченко А. А., Бала А. М. Контактный дерматит: тактика войскового врача // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. № 1. С. 12–24.
20. Шишалова Т. Н., Уханова О. П. Современные инструменты диагностики контактного аллергического дерматита // Наука и современность. 2011. № 11. С. 157–160.
21. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М. Гиперчувствительность замедленного типа, диагностическое и прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов // Астрахан. мед. журн. 2013. Т. 8. № 3. С. 20–25.
22. Ревякина В. А. Аллергия и инфекция. Проблема выбора антибактериальной терапии у детей с аллергическими заболеваниями // Практич. пульмонология. 2013. № 1. С. 27–31.
23. Пономаренко Д. Г., Логвиненко О. В., Саркисян Н. С., Ракитина Е. Л., Голубь О. Г., Куличенко А. Н. Новый подход к аллергодиагностике бруцеллеза // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3. № 1. С. 89–92.
24. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М., Касимова Н. Б., Рубальский О. В., Горева О. Н. Некоторые особенности гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с печеночным экстрактом у больных кокциеллезом // Астрахан. мед. журн. 2012. Т. 7. № 3. С. 69–74.
25. Ватазин А. В., Зулькарнаев А. Б., Федулкина В. А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации Т-клеток в отторжении почечного трансплантата // Альм. клинич. медицины. 2014. № 31. С. 76–82.
26. Ватазин А. В., Зулькарнаев А. Б., Дмитриева Н. Г., Яковчик О. Н., Федулкина В. А. Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата // Альм. клинич. медицины. 2013. № 29. С. 79–83.
27. Беркос А. С., Николаев Г. В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. 2015. № 4. С. 104–117.
28. Траилин А. В., Никоненко Т. Н., Никоненко А. С. Морфологический анализ степени участия гуморальных аллоиммунных механизмов в реакциях отторжения почечного трансплантата // Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. 2008. Т. 9. № 2. С. 150–152.
29. Зыблева С. В., Зыблев С. Л. Иммунологические механизмы активации врожденной и адаптивной систем иммунитета при аллотрансплантации // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 2. С. 11–23.
30. Россоловский А. Н., Полозов А. Б., Захарова Н. Б., Березинец О. Л., Абрамова Э. П., Федоров В. Э. Роль провоспалительных цитокинов в развитии острого отторжения у реципиентов почечного трансплантата // Соврем. технологии в медицине. 2010. № 1–2. С. 18–19.
31. Коротков С. В., Носик А. В., Смольникова В. В., Гриневич В. Ю., Ефимов Д. Ю., Сыантович А. А., Дмитриева М. В., Федорук А. М., Щерба А. Е., Калачик О. В., Кривенко С. И., Руммо О. О. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки // Наука и инновации. 2016. Т. 8. № 162. С. 33–36.
32. Гулов М. К., Достиев У. А., Ганиев Ф. А. Роль иммунологического мониторинга в трансплантации почки // Здравеохранение Таджикистана. 2014. № 2 (321). С. 73–77.
33. Болотская Л. А., Тарлюн А. А., Саргеева О. В. Возможные взаимовлияния аутоиммунных процессов, возникающих при сахарном диабете I типа и аутоиммунном тиреоидите: обзор литературы // Вестн. СурГУ. 2015. № 3 (25). С. 5–15.
34. Болотская Л. А. Типы аллергических реакций. Тип 1 // Вестн. СурГУ. 2015. № 3 (25). С. 16–25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

ABOUT THE AUTHOR

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