

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ЕКЗЕМИ.

Фоміна Л.В.

Харківський Національний Медичний Університет

Ключові слова: екзематозний процес, імунна реакція, інтерлейкіни, імуноглобуліни,

Шкіра є не лише мішенню ураження, але і активним учасником розвитку багатьох типів імунологічних запальних захворювань. Епідерміс - орган імунітету, а дерма- джерело клітинних компонентів, які можуть грати активну роль в усіх типах алергічних реакцій. Наприклад, в дермі є присутніми огрядні клітини, які чутливі до фармакологічних препаратів, в той же час ендотеліальні клітини можуть синтезувати прозапальні молекули і відповідати за певні стимули.

Адгезія забезпечує зв'язування різних клітин з судинною стінкою і таким чином сприяє розвитку імунного ураження.

Мета дослідження: дослідити імунологічні аспекти в етіології та патогенезі екземи.

Шкіра, будучи посередником між зовнішнім середовищем і організмом, захищає людину від шкідливих дій довкілля. Ці функції вона виконує за рахунок своїх біологічних властивостей [3,6,7].

Шкіру розглядають як орган імунітету, першим що взаємодіє з несприятливими агентами довкілля. Імунна система і шкіра є компонентами антигенно-структурного гомеостазу, що включає генетичні програми, що управляють, системи лімфоїдних органів, мікроциркуляції, сполучної тканини, контролю і захисту постійності антигенної структури внутрішнього середовища (бар'єри, неспецифічні чинники захисту, специфічний імунний захист, запалення).

У антигенно-структурному гомеостазі шкірі належить важлива роль як органу виконує захисну роль, включаючи функції імуногенезу.

У шкірі є присутніми усі типи імунокомпетентних клітин, здатних реалізувати увесь спектр імунологічних реакцій, що значною мірою визначає формування імунокомпетентності шкіри в нормальних умовах [10,26,48].

Імунна реакція при екземі і екземоподібних процесах є первинною і визначальною. Вираженість екзематозної алергічної реакції залежить від міри спадкового нахилу, функціональних порушень нервової системи, тривалість існування і сили дії на шкіру ендо- і екзогенних дозволяючих чинників у формі досить тривалого анитигенного впливу [6,7,9,10].

Наявність у хворих екземою імунодефіциту по клітинному, гуморальному і фагоцитарному ланкам сприяє формуванню осередків

хронічної інфекції, дисбактеріозу кишечника і персистенції на шкірі переважно у вогнищах патогенних мікроорганізмів [2,6,8,11].

Бар'єрні функції покривних тканин багато в чому визначаються вмістом в них IgA, що мають особливість зв'язувати антиген. Послаблення цього захисного механізму веде до вільнішого проникнення антигена через шкіру. Остання обставина може стати причиною посиленої продукції IgE. Серед інших механізмів краще відомі ті, які пов'язані з генетичним контролем імунної відповіді на клітинному рівні.

Показано, що локус, контролюючий утворення IgE- антитіл до антигена Е амброзійного алергену, зчеплений з системою HLA, а точніше HLA B7 [9,10,11].

Недостатність функцій покривних тканин розглядається як результат зниження ефективності імунних механізмів і елімінації антигенних і інших речовин, внаслідок природженого або транзитного дефіциту IgA, підвищення продукції IgE, дефектів моноцитарної системи, що фагоцитуює, недостатності Т-супресорів, що пригнічують *in vitro* продукцію IgE- антитіл сенсibiliзованими лімфоцитами.

Різні субпопуляції лімфоцитів беруть різну участь в розвитку алергічного запалення регулюється в основному хемотоксичними чинниками, зокрема антигеном, і мало залежить від збільшення судинної проникності.

Дефіцит секреторного IgA сприяє проникненню через слизові оболонки дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту алергенів, що пролонгує розвиток різних типів алергічних реакцій.

У гострому періоді захворювання у хворих істинною екземою при нормальному вмісті лейкоцитів відзначається виражений дисбаланс гуморальної ланки імунітету з певним дефіцитом показників клітинних механізмів захисту. У пацієнтів виявляється зниження рівня Т-хелперів і відповідне зменшення величини регуляторного індексу, надмірний зміст В-лімфоцитів, падіння концентрації IgA, IgG, особливо IgM в сироватці крові [1,2,3].

На думку автора, реєструється також істотне гальмування поглинювальної активності нейтрофілів по тесту фагоцитозу зі збереженням їх метаболічної активності, оціненої реакцією з нітросинім тетразолиєм. Виявлена залежність показників Т-, В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G від давності захворювання [3,5,6].

За даними досліджень на прикладі працівників комбінату, показники імуноглобулінів, у хворих алергодерматозами, у тому числі і екземою, істотно відрізнялися від таких у здорових осіб. Рівень IgA і IgG був достовірно понижений ($p < 0,01$), а рівень IgE різко підвищений ($p < 0,001$). При виявленні залежності змісту імуноглобулінів від стажу

роботи було зареєстровано достовірне збільшення рівня IgE у осіб, що пропрацювали більше 10 років.

Як відомо, IgE - клас імуноглобулінів, виявлюваний в нормі в незначних кількостях в сироватці крові і секретах слизових оболонок і екзокринних залоз. Основна біологічна роль IgE пов'язана з його унікальною здатністю зв'язуватися з поверхнею огрядних клітин і базофілів людини. Тільки ці клітини несуть високоафінний глікопротеїновий рецептор для Fc- ділянки молекули IgE. Дегрануляція огрядних клітин і базофілів настає, коли дві пов'язані з мембраною клітин молекули IgE з'єднуються з антигеном.

Після цього відбувається викид медіаторів запалення внаслідок активації серинестерази, пов'язаною з клітинною мембраною; припливу всередину клітини іонів кальцію; утворення тих, що мають здатність до злиття ліпідів і подальшого з'єднання перигранулярної мембрани з плазматичною мембраною; зниження рівня внутрішньоклітинного циклічного 3,5-аденозинмонофосфата; скорочення мікрофіламентів.

У міру розвитку цих процесів гранула з медіатором спочатку сполучається з позаклітинним середовищем за допомогою цистерн, а потім виштовхується з клітини [6,7,9,10].

IgE можна виявити в організмі людини вже на 11-му тижні внутрішнього розвитку. Зміст IgE в сироватці крові зростає поступово з моменту народження людини до підліткового віку. У літньому віці рівень IgE може знижуватися. [2,3,8].

У практиці клініко-діагностичних лабораторій визначення загального і специфічних IgE проводиться в якості самостійних діагностичних показників. [4,5,9].

Вираженість алергічних дерматозів, у тому числі і екзема, корелює зі змістом IgE, величина продукції якого також генетично детермінована [1,7,9].

Епідерміс ссавців складається з 4-5 різних типів клітин, які включають кератиноцити (85-94 клітин), головна їх функція - утворення кератину - основного структурного компонента епідермісу. Це - дендроцити, які утворюють базальний шар клітин епідермісу, їх основна функція - синтез меланіну, який захищає нас від УФ-випромінювання сонця.

В той же час кератиноцити можуть також грати роль імунних функцій епідермісу, оскільки вони секретують цитокіни, які модулюють різні типи імунологічних і запальних реакцій [1,8,11].

Кератиноцити секретують тимусоподібний гормон, альфа-інтерферон, простагландини, гранулоцит-моноцит-колоній стимулюючий чинник, що трансформує чинник зростання альфа, моноцит-колоній стимулюючий чинник, інтерлейкіни - 1, 3, 6, 8 і інші. [1,8,9]

Кожен з інтерлейкінів проявляє свої ефекти в низьких концентраціях. Вони мають сильний вплив на інші клітини на процеси міжклітинної взаємодії(3,8). Відповідь Т-лімфоцитів на антиген полягає в поглинанні, перетворенні і презентації антигена на поверхні клітин.

Інтерлейкін - 1 служить вторинним сигналом в утворенні інтерлейкіну- 2 Т-хелперами, посилюючи відповідь Т-клітин. Крім того, посилюючи відповіді різних Т-клітин, інтерлейкін - 1, дає безліч біологічних ефектів, включаючи лихоманку у кроликів, утворення гепатоцитами сироваткового амیلіада А, індукцію проліферації фібробластів і індукцію Т-лімфоцитами хемотаксису лімфоцитів.[3,5,8]

Кератиноцити унікальні за змістом цитокінів, таких як інтерлейкін- 1, інтерлейкін- 8, які активують клітини ендотелію.

До інтерлейкінів також чутливі фібробласти, гістіоцити, огрядні клітини, що беруть участь в другій фазі запалення. Цей пізніший процес має місце при підгострому і хронічному запаленні, свербіжем, що супроводжується. При гострому запаленні, як і при поверхневих ранах, кератиноцити прямо активують капілярний ендотелій.

Клітини Лангерганса складають 1-5%% і є антигенпрезентуючими клітинами [7,8,9].

На думку ряду авторів, клітини Лангерганса є зовнішнім імунним бар'єром для чинників зовнішнього середовища - форпостом імунної системи[18,22,64].

У нормальній шкірі клітини Лангерганса - єдині клітини, які експресують антигени, фрагмент рецептора антигена, комплемент. Крім того, вони експресують мембранний антиген для моноклональних антитіл[1,6,9].

Гаплотиipi впливають на сприйнятливість до алергічних захворювань [4,5]. Можливим регуляторним моментом є експресія HLA- антигена на поверхні клітин Лангерганса. На думку авторів, з'єднання антигенів з HLA - DR ізоантигеном дає лімфоцитам можливість розпізнати генетично чужий антиген і активуватися. CD4+ Т-лімфоцити розпізнають комплекси молекул, утворених молекулами головного комплексу гістосумісності класу II піддається ендцитозу і забезпечують ліганди для антигенів. У відповідь на антиген невелике число активізованих Т-лімфоцитів продукують лімфокіни, у тому числі хемотоксичні чинники, що притягають їх в сенсibilізовані лімфоцити.

Клітини Лангерганса, як і макрофаги, викликають антигенспецифічну активацію Т-клітин і потрібні для індукованої епідермісом цитокінетичної генерації Т-лімфоцитів, тобто вони грають головну роль в контактній сенсibilізації [3,5,6].

У неушкодженому епідермісі тільки на клітинах Лангерганса з'являються HLA - DR - антигени гістосумісності II класу, що асоціюються з імунною відповіддю.

Приблизно 5% клітин з ядрами в нормальному епідермісі складають лімфоцити. Як і в легенях, кишечнику, в яких відбувається безпосередній контакт з чинниками зовнішнього середовища, в шкірі переважають Т-клітини по відношенню до В-клітинами. Лімфоцити і моноцити постійно рухаються через дерму і можуть грати критичну роль у багатьох імунних відповідях. Відомо, що вони грають роль в розвитку захворювань, що мають імунну природу - при контактному дерматиті, atopічному дерматиті, екземі.

При первинних, генетично обумовлених імунodefіцитних станах, а частіше при вторинних змінах імунітету у відповідь на впровадження хімічних або мікробних алергенів розвивається слабка імунна відповідь. Це призводить до персистенції алергенів і в результаті до більш сильної дефіцитності імунної системи. Клінічним варіантом цього етапу порушення адаптаційних реакцій є розвиток екземи при впровадженні хімічних алергенів[6,8,10].

Мабуть, гени імунної відповіді зчеплені з генами головного комплексу гістосумісності [20,26,70]. У хворих екземою виявлені порушення імунних реакцій, пригнічення Т-клітинного імунітету, зміна субпопуляцій лімфоцитів залежно від HLA- фенотипа [27,35,69]. Механізм прихованої імунodeпресії або виражений імунodefіцит у хворих екземою, можливо, є результатом слабого функціонування IR-гена імунної відповіді або наслідком вторинної імунodeпресії.

Подальше наростання патологічних імунних реакцій, аутоенсибілізації, порушень мікроциркуляції призводить до розвитку істинної екземи, яку можна розглядати як результат контактної(чи мікробною) екземи або як аутоімунне ураження шкіри, що первинно дозволилося. Надалі при істинній екземі на перший план виходять порушення мікроциркуляції в шкірі, зміни нервової системи.

Відповідно до представлень особливості структури або структурно-функціональній одиниці шкіри визначають гістопатологічні зміни при екземі. Формування хронічного екзематозного процесу являється похідним особливого типу імунних, а вірніше за імунopatологічних реакцій. Мононуклеарно-інфільтративне запалення при гіперчутливості уповільненого типу заздалегідь програмується на персистуючу течію. Причини персистенції мононуклеарно-інфільтративного запалення до кінця не ясні.

Припускають, що це пов'язано з підвищеною експресією HLA - DR ізоантиген, збереженням джерела антигенної стимуляції, тривалим життєвим циклом макрофагів в осередку ураження, недостатністю функціонування Т-клітин CD4+, CD8+. Антигенна стимуляція різко посилює імунне запалення в шкірі, приводячи до важких загострення

екземи і накопиченню пулу Т-клітин пам'яті, що мають тропізм до дермальних антигенів. Цим клітинам з фенотипом CD45 RO+ належить провідна роль в алергічному запаленні, що реалізується за типом гіперчутливості уповільненого типу [2,5,9].

Останніми роками розглядають новий чинник загально патологічних закономірностей екзематозної реакції - реактивність сполучної тканини сосочкового шару дерми. Особливості запалення сполучної тканини, на думку авторів, спочатку обумовлюють хронізацію запального процесу в дермі [41,62,76]. Автори вважають, що реактивність рихлої сполучної тканини у хворих алергічними дерматозами відрізняється генетично детермінованими "підвищеними характеристиками її функціонуванні". Гіперчутливість до алергенів є не що інше, як особливу умову реалізації запалення. Проте важко говорити про неімунне ураження сосочкового шару при екземі навіть на пізній стадії, якщо врахувати присутність SALT- популяції Т-лімфоцитів, мігруючих клітин Лангерганса, плазматичних клітин, гістіоцитів і їх активна участь в патологічних реакціях шкіри при екземі.

У хворих екземою на стадії ремісії імунні зміни не усуваються повністю. У цей період - часткове поліпшення регуляторних імунних реакцій, а також неспецифічних імунних реакцій шкіри, що розцінюється як латентну течію екземи. Це пояснюється розвинутою аутосенсibiлізацією зі збільшенням популяції Т-лімфоцитів-ефекторів і в меншій мірі титру антитл до білка власної шкіри.

Останніми роками велике значення в патогенезі алергодерматозів надається гуморальним чинникам імунітету, які відносяться до сімейства цитокінів [13,23,66,79]. За допомогою цих пептидів і відповідних рецепторів імунні клітини забезпечують передачу і сприйняття сигналів. Регулюючі сигнали цитокінів значною мірою залежать від функціональних особливостей клітин [1,3,5,6].

Одним з чинників регуляції імунної відповіді є простогландини і циклічні нуклеотиди - цАМФ і цГМФ. Підвищення їх синтезу тягне зміну імунологічної реактивності, викликає глибокі імунологічні розлади, що проявляються пригніченням клітинного імунітету і неспецифічних чинників захисту, що призводить до формування екзематозного процесу і відбивається на гостроті клінічних проявів [1,6,7].

Запальні зміни в шкірі обумовлені нейропептидами і іншими медіаторами, що вивільняються клітинами нервової системи (субстанція Р, вазоінтестинальний пептид, пролактін та ін.), епітеліальними клітинами (кератиноцитами), імунокомпетентними клітинами. Вважають, що нейрогенне запалення шкіри розвивається за рахунок вазодинамічних, імунних і трофічних ефектів. Одним з патогенетичних чинників виникнення дерматозу, зміни структурно-

функціонально стану мембран автори називають порушення процесів вільнорадикального окислення [3,4,9,10]. У фізіологічних умови вільнорадикальне окислення виконує захисну функцію, регулює артеріальний тиск, імунні і інші реакції. Продукти метаболізму вільних радикалів використовуються для синтезу біологічно активних речовин (тромбоксани, лейкотрієни, простагландини). Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення регулюється складною багатоступінчастою системою, представленою в організмі ферментативним (специфічним) і неферментативним (неспецифічним) ланками. Показано, що рецидив патологічного процесу у хворих супроводжується значним збільшенням активності процесів вільнорадикального окислення і вираженим пригніченням ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази, глутіопероксидази), при цьому в сироватці крові збільшується концентрація позаеритроцитарних мембран. У фазі загострення патологічного процесу на шкірі в організмі хворого має місце "оксидативний стрес", пов'язаний з відносною кисневою заборгованістю в дермі гіпоксією мікроциркуляторного типу, "кисневим вибухом" в лейкоцитах, макрофагах і збільшенням концентрації активних форм кисню у вогнищах запалення і крові, пригніблюючих ферменти-антиоксиданти. Накопичення вільних радикалів і метаболітів перикисного окислення ліпідів викликає ушкодження білків, нуклеїнових кислот, біомембран, при цьому порушуються їх рецепторні, бар'єрні функції, збільшується пасивна проникність іонів по градієнту концентрації.

При поширеній шкірній патології в результаті деструкції тканин і складних патохімічних і патоімунних процесів відбувається накопичення в крові ендогенних токсичних субстанцій, порушуються процеси детоксикації. Ендотоксинами можуть бути продукти природного обміну у високих концентраціях, активовані ферменти, здатні ушкоджувати тканини, медіатори запалення і інші біологічно активні речовини [1,2,3]. Показано, що середньомолекулярні продукти обміну, основні патохімічні маркери ендоінтоксикації, при алергодерматозах підвищені більшою мірою, чим при псоріазі.

Більшість дослідників прогнозують подальше зростання алергії, що диктує пошук нових шляхів вирішення проблеми, зокрема застосування сучасних лікарських засобів [1,5,8].

Література:

1. Дерматологія, венерологія. Підручник під ред. Степаненка. – К:КИМ, 2012. 902.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти – М :МЕДпресс-инфор, 2009. – 725 с.

3. Коляденко В. Г. , Степаненко В.І., Федорович П.В, Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби. – Вінниця: нова книга, 2006. – 420с.
4. Мэшфорд М.А., Фишер Г., Маркс Р. «Дерматология». Справочник. – М: Литера. 2005. – 480 с.
5. Павлова О.В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа.- М.: ЛКИ, 2007.- 56 с.
6. Потекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клин, дерматол. и венерол.- 2009.- №1.- С.67-73.
7. Робин Грэхэм-Браун, Джокки Бурк, Тим Канлифф. Практическая дерматология –Медпресс-информ, 2011. – 360 с.
8. Скрипкин Ю.К. Клиническая Дерматовенерология: учебное пособие/ К.Скрипкин, Ю.С Бутусов. // М: ГЭОТАР – Медиа 2009, II:8:212-33.
9. Суколин Г.И Иллюстрированная клиническая дерматология. Атлас – справочник М: Мед. Литература, 2010. – 248с.
10. Суворов А.П., Суворов С.А. «кожные заболевания». Справочник. – Эксмо – Пресс, 2005. – 384 с.
11. Холдер К., Остлер Л. «Экзема и контактный дерматит». Справочник. – М: МЕДпресс-информ, 2005. – 112с.:ил.
12. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. Под ред. А.А. Кубановой. – М: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
13. Ю.О. Потекаев, Н.С. Экзема: аспекты истории и современные представления / Н.С. Потекаев // Клинич. дерматология и венерология. 2009. -№1. -С. 102-107.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ЭКЗЕМЫ.

Фомина Л.В.

В данной работе рассматриваются аспекты иммунопатогенеза экземы. Кожу рассматривают как орган иммунитета, который первым взаимодействует с агентами окружающей среды. Иммунная система и кожа являются компонентами антигенно-структурного гомеостаза, включая генетические программы, управляющие системы лимфоидных органов, микроциркуляции, соединительной ткани, контроля и защиты постоянства антигенной структуры внутренней среды (барьеры, неспецифические факторы защиты, специфическую иммунную защиту, воспаление).

В антигенно-структурном гомеостазе коже принадлежит важная роль как органа выполняет защитную роль, включая функции иммуногенеза.

Большинство исследователей прогнозируют дальнейший рост аллергии, что диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности применения современных лекарственных средств

ECZEMA IMMUNOPATHOGENESIS.

Fomina L.V

This paper discusses aspects of immunopathogenesis of eczema. Treated skin as an organ of immunity, is reacted first with adverse environmental agents. The immune system and the skin are components antigenically structural homeostasis, including genetic programs that control the system of lymphoid organs, microcirculation, connective tissue, control and protection of the constancy of the antigenic structure of the internal environment (barriers, protection of non-specific factors, the specific immune defense, inflammation).

The antigenically structural homeostasis of the skin plays an important role as an organ has a protective role, including the functions immunogenesis.

Most researchers predict a further increase in allergies, which dictates the search for new ways to solve problems, in particular the use of modern drugs.