

## Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети

Н.Д. Титова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

## Allergy, atopy, IgE-antibodies and the concept of allergy network

N.D. Titova

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

### Аннотация

Проведен анализ основных положений аллергии и атопии, их связи с аллергенами, диагностического значения IgE и клеточных тестов. Показана зависимость аллергии не от одного доминантного аллергена, а от совокупности воздействия различных видов аллергенов. Введено понятие «аллергенная сеть» - как обозначение совокупности индукторов-аллергенов, вызывающих поливалентную сенсibilизацию, приводящую к атопической болезни.

### Ключевые слова

Аллергия, атопия, IgE-антитела.

### Summary

The analysis of the main provisions of allergies and atopy, their connection with the allergens, diagnostic value of IgE and cellular tests. The dependence of the allergy is not one dominant allergen, and the aggregate of the effects of different types of allergens. Introduced the concept of «allergenic network» - a designation set of inductor-allergens that cause polyvalent sensitization leading to atopic of the disease.

### Key words

Allergy, atopy, IgE-antibodies.

### Аллергия и атопия

Аллергия - это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается повреждением тканей [1, 2].

Клинически аллергия проявляется как «аллергическая болезнь» с разнообразными синдромами астмы, ринита, дерматита, крапивницы и пр. [2, 3].

Атопия - генетически детерминированная, наследственная аллергия на конкретные аллергены при экспозиции с ними в обычной окружающей среде, проявляющаяся как атопическая болезнь с различными клиническими синдромами. Типичными примерами являются атопическая бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит.

«Неатопическая» аллергия может возникнуть у любого человека при длительном контакте с аллергоопасными веществами, примером чего может служить профессиональная аллергия.

В развитии аллергии участвуют IgE, другие изотипы антител, аллергенспецифические Т-В-лимфоциты и пассивно (за счет антител) сенсibilизированные гранулоциты [6]. Если роль базофилов в аллергенспецифических реакциях общепризнана, то, несмотря на то, что выявлены Fcε рецепторы к IgE на эозинофилах и нейтрофилах «атопиков» [6, 7, 8], участие этих клеток в аллергенспецифических реакциях часто находится вне поля зрения исследователей.

Для диагностики и лечения аллергических болезней существуют аллергологические и общеклинические методы.

Аллергологические методы являются аллергенспецифическими и обеспечивают противоречивую профилактику заболевания как за счет исключения причинного аллергена, так и путем специфической (аллергенами) и неспецифической иммунотерапии. При этом улучшение состояния больного касается атопической болезни со всеми ее локализациями.

Клинические методы направлены на диагностику и лечение конкретного клинического аллергического синдрома – того, который общепринято называть болезнью – бронхиальную астму, атопический дерматит и др. [9, 10]. К сожалению, общеклинический подход к аллергической болезни с возможностью достижения с помощью фармакотерапии ее временной ремиссии, отодвигает специфическое лечение аллергии на второй план, передает больного врачам общей практики, дерматологам, пульмонологам. Длительная фармакотерапия, в том числе кортикостероидами, «консервирует», но не ликвидирует аллергию, которая после отмены препаратов проявляется тяжелыми симптомами, резистентными к этим препаратам, что в итоге приводит к хронизации аллергической болезни.

Существуют некоторые представления в аллергологии до того распространенные, что как бы не требуют каких-либо дополнительных доказательств. Некоторые из них действительно можно считать таковыми, однако другие следует подвергнуть анализу.

Несомненные положения:

1. Аллергия – повышенная («гиперчувствительная») специфическая иммунная реакция на аллерген, сопровождающаяся повреждением тканей [1, 2].
2. К аллергии существует генетическая предрасположенность. Аллергию с наследственной предрасположенностью называют атопией [3, 4, 5].
3. Существует аллергия без наследственной предрасположенности – один из ее видов – анафилаксия [2, 3, 4].

Положения, вызывающие сомнения:

1. Атопические заболевания, в первую очередь бронхиальная астма, являются IgE-зависимыми [5, 9, 10]. Доказательства – перенос «реагиновой» чувствительности сывороткой крови «атопиков» *in vivo* и *in vitro*, ассоциация атопических заболеваний с наличием IgE антител в сыворотке крови.

Понятие «атопия», введенное А. Кок и Р. Кук (1923), исторически означало наследственные клинические формы повышенной чувствительности к аллергенам, обусловленной «реагинами», т.е. IgE-антителами. В настоящее время эксперты ЕААСИ [4] предлагают считать атопией – индивидуальную или семейную предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно белков, с развитием типич-

ных симптомов таких как астма, риноконъюнктивиты или экзема/дерматит. «Аллергию» они определяют как «...реакцию гиперчувствительности, запускаемую иммунологическими механизмами». При этом считается, что аллергия может быть опосредована антителами или клетками. В то же время, многие атопические феномены и клинические синдромы нельзя объяснить только IgE-ответом. Нередко случаи атопических заболеваний с высоким IgE-ответом встречаются на аллергены при отсутствии генетической предрасположенности или других маркеров атопии.

- Свободные, циркулирующие в крови IgE-антитела не могут быть причиной атопии, для этого им нужно связаться с клетками эффекторами, а затем с аллергеном. Способны ли они это сделать у конкретного больного – большой вопрос. Их наличие в крови – лишь свидетельство их избыточности или недостаточной экспрессии Fcε рецепторов на клетках. Нередко при этом у больных (и даже здоровых!) нет аллергии. С другой стороны, IgE антитела нередко не выявляются у атопиков, возможно из-за того, что связались с клетками-эффекторами или же существуют не IgE-зависимые варианты атопии. Ведь она – более полигенна, а в ее реализации участвуют продукты большого количества различных генов, чем в синтезе IgE-антител.
2. Имеются два вида: немедленные и замедленные и четыре типа аллергических реакций: IgE-зависимые, цитотоксические, иммуннокомплексные и замедленные, Т-клеточные [2, 3, 8]. Однако репертуар их шире – это «блокирующие»-антирецепторные, например, при аутоиммунных заболеваниях, аллерген-специфические гранулоцит-зависимые, в том числе нейтрофил-зависимые [6, 7].

*Врожденная система иммунитета и аллергия.* Имеются данные о том, что клетки врожденной системы иммунитета – лейкоциты могут распознавать различные антигены и запускать «доиммунное воспаление». Давно известны механизмы фагоцитоза и активации системы комплемента [6, 11, 12].

Рецепторы клеток врожденной системы иммунитета распознают наиболее консервативные структуры микроорганизмов – липополисахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, ДНК, двунитчатую РНК вирусов, маннаны грибов и др. [12, 13]. Эти структуры микроорганизмов обозначают как «патоген-ассоции-

рованные молекулярные паттерны» (ПАМП, pathogen-associated molecular patterns (PAMP), а рецепторы клеток, распознающие их как pattern-recognition receptors (PRR) [12, 13, 14].

Известно много различных лигандов, стимулирующих TLR-рецепторы: это бактериальные, вирусные продукты, CpG мотивы ДНК, экстракты домашней пыли, вещества дизельных выхлопных газов, синтетические вещества. Обнаружено 10 различных TLR клеток человека, являющихся по строению гликопротеинами с М.М. 90-115 кД [12, 13].

Чужеродные лиганды окружающей среды, в том числе потенциальные антигены/аллергены (инфекционные и неинфекционные), служат активаторами клеток системы врожденного иммунитета. Так как PRR имеются не только на всех лейкоцитах, но и на эпителиальных, эндотелиальных и мышечных клетках [13, 14], то они могут их стимулировать и индуцировать продукцию ими цитокинов, развитие «доиммунного» воспаления и псевдоаллергической реакции. Участие врожденной системы иммунитета в ответе на патогены влияет на механизмы развития и клинические проявления аллергических реакций [14, 15]. Чем разнообразнее лиганды-агонисты PRR, тем вероятнее активация определенного генотипического варианта этих рецепторов и как следствие, повышенная продукция цитокинов, развитие воспаления и аллергии, что может чаще встречаться в городах, чем в сельской местности. С другой стороны, способность некоторых агонистов PRR (ЛПС, олигодеоксинуклеотидов) модифицировать тип иммунного ответа с гуморального – Th2 на «клеточный» – Th1, позволяет использовать их для лечения аллергических заболеваний. Примером может служить применение нами при бронхиальной астме [17] ликопида, связывающегося с NOD-2 рецепторами [18].

### **Зависимость аллергии от аллергенов**

Без аллергенов – нет аллергии, их элиминация – основа ее профилактики.

*Аллергены* – это антигены или гаптены, которые при повторном проникновении в сенсибилизированный организм вызывают аллергическую реакцию. Известен широкий круг неинфекционных и инфекционных аллергенов.

К *неинфекционным аллергенам* относятся: вещества растений (пыльца – пыльцевая аллергия, плоды – пищевая аллергия); животных и птиц – пищевые аллергены (молоко, яйцо), эпидермальные (шерсть, перо); бытовые аллер-

гены – домашняя пыль (постельные клещи – дерматофагоиды, библиотечная пыль, шерсть домашних животных, синтетические изделия и др.); лекарственные и медикаментозные – практически все лекарства и медикаменты; аллергены насекомых (яды и др.); профессиональные – различные химические вещества (в том числе синтетические изделия), лаки, краски, неорганическая и органическая пыль, аэрозоли веществ [19, 20].

Несмотря на кажущееся разнообразие аллергенов, в них много общности, как за счет наличия примесей разных веществ, так и из-за идентичности структуры конкретных эпитопов.

В *группу бытовых* ингаляционных аллергенов обычно включают домашнюю и библиотечную пыль, перо подушек. Однако состав бытовых аллергенов очень широк и во многом зависит от особенностей каждой конкретной квартиры, ее обстановки, наличия в ней животных, птиц, аквариумных рыб, ковровых изделий, различных химических веществ, увлажнителей и кондиционеров воздуха, способствующих появлению грибов и бактерий [2, 18, 19].

Домашняя пыль – гетерогенная по составу группа аллергенов, вызывающих астму и риниты. В нее входят аллергены постельных клещей рода дерматофагоидов, вещества животного (шерсть, эпидермис, аллергены слюны и секретов животных) и синтетического происхождения (предметы обихода), продукты жизнедеятельности и гибели насекомых, бактерий, грибов и др. Главные (мажорные аллергены) связывают много IgE антител (около 50%) сенсибилизированных к ним больных, однако минорные аллергены, связывающие около 10% антител, могут вызывать аллергию [3]. Существует мнение, что домашняя пыль является основным аллергеном при атопической астме – у 90% больных [21], но при этом не оценен вклад других аллергенов.

*Эпидермальные аллергены* животных — нередкая составная часть домашней пыли. Они имеют самостоятельное значение и могут быть профессиональными аллергенами. Причиной заболевания служит контакт с животными, содержащимися в квартире (кошки, собаки и др.), или уход за домашними (коровы, лошади, овцы, кролики и др.) и лабораторными (мыши, крысы) животными. Аллергенами являются шерсть и перхоть животных [2].

*Аллергенами растительного* происхождения могут быть пыльца растений, их семена, листья, стебли и корни, используемые для различных

нужд. Пыльцевые аллергены являются основной причиной поллиноза. Основными аллергенами ранней весной являются пыльцевые, выделяемые при цветении деревьев (ольха, орешник, береза и др.); в начале лета пыльца злаковых трав (тимофеевка, лисохвост, мятлик, ежа, райграс и др.); в конце лета – пыльца сорных трав (лебеда, полынь). Составные части растений нередко выступают как пищевые, производственные или бытовые аллергены [2, 3, 20].

К наиболее распространенным *пищевым* аллергенам относят молоко, рыбу и рыбные продукты, яйца, мясо животных и птиц, злаки, бобовые, орехи, овощи и фрукты. Наряду с аллергическими реакциями на пищу, возможно, развитие псевдоаллергических реакций.

Нередко причиной развития реакции на пищу является не сам продукт, а пищевые добавки – химические вещества, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета и др., увеличивающие сроки хранения продуктов. Пищевые добавки включают: красители, консерванты, ароматизаторы, эмульгаторы, ферменты, бактериостатические вещества и др. [3, 15].

*Химические аллергены* широко распространены в окружающей среде, на производстве и в быту. Это могут быть простые, но высокоактивные вещества, выступающие в роли гаптен-ов, или более сложные макромолекулы, способные индуцировать иммунный ответ. Не являясь полноценными антигенами, гаптены соединяются с биологическими молекулами (белками, аминокислотами и др.) и создают полноценные аллергены. Механизм действия химических соединений включает токсические, аллергические, псевдоаллергические и метаболические эффекты, а также их сочетания [2, 20].

Наблюдается прямая связь между аллергией к химическим веществам и лекарственной, пищевой, бытовой и даже пыльцевой аллергией [2, 19]. Так, с лекарствами-аллергенами некоторые химические вещества имеют общие химические детерминанты и, следовательно, способны вызывать перекрестные аллергические реакции. Аналогичные реакции могут возникать при употреблении пищи, содержащей пищевые добавки (консерванты, красители и пр.) или примеси сходных по строению химических соединений. Химические аллергены способны сорбироваться на зернах пыльцы растений и, вместе с ней попадая в дыхательные пути, быть причиной аллергической реакции.

Основным источником химических аллергенов является промышленное производство.

Рост аллергии к химическим веществам во многом связан и с загрязнением окружающей среды (воздуха, воды, почвы) отходами производства, а также средствами обработки почвы и растений [2].

Выявлена гиперчувствительность к соединениям серы, многие из которых (бисульфит, метабисульфит, диоксид) широко распространены на производстве и в окружающей среде. В пище и лекарственных средствах применяются красители, консерванты и стабилизаторы (бензоаты и др.), которые вызывают аллергические и псевдоаллергические реакции.

Группу аллергенов *инфекционного происхождения* составляют бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные продукты [2, 22]. Особенность этой группы экзогенных аллергенов заключается в том, что сенсibilизация к ним может возникать как вследствие инфекционного процесса, так и без него, в результате проникновения в организм сапрофитных форм микробов, спор грибов, их фрагментов. Поэтому сенсibilизация к этой группе аллергенов может быть следствием двух разных процессов: инфекционного, при котором нередко необходима стимулирующая иммунотерапия, и «чистого», инфекционно-аллергического, по существу близкого или аналогичного атопическому механизму.

*Аллергены грибов* широко распространены и являются причиной микогенной аллергии [2, 23]. Грибы могут алергизировать организм двумя, путями: 1) в связи с микотическими поражениями кожи и органов, 2) как сапрофиты, наиболее часто при вдыхании их спор или при поступлении в желудочно-кишечный тракт с пищей. Спорами из воздуха чаще сенсibilизируют альтернария, пенициллы, аспергиллы, мукор, ризопус, кандиды.

*Аллергены гельминтов.* При паразитировании в организме гельминты выделяют вещества, вызывающие аллергические реакции немедленного и замедленного типа. Сенсibilизация организма хозяина зависит от стадии развития паразита, массивности заражения, локализации очага инвазии. Следует различать аллергию к паразитирующим и размножающимся у человека гельминтам (аскариды и др.) и проникающие во внутренние среды, погибающие и длительно персистирующие (личинки токсокар) [24].

*Перекрестные реакции* развиваются на аллергены, имеющие сходные структурные детерминанты. Профиллины, входящие в цитоскелет

активных волокон растений, могут вызывать «пыльцово-фруктово-овощной» синдром. Нередки перекрестные реакции на разные лекарства, имеющие сходные структурные детерминанты [2]. Однако часто перекрестными реакциями называют те, которые возникают на комплексные смеси аллергенов разного происхождения, входящие в состав пищи, лекарств, косметики в виде добавок (красители, консерванты и др.).

Существуют попытки считать представителей отдельных видов аллергенов причиной конкретных заболеваний. На этом ложном представлении создаются «коммерческие панели» для диагностики аллергии: «респираторная», «пищевая» и др. К индукторам респираторной аллергии (астма, риниты) относят аллергены домашней пыли, эпидермальные и др. Однако они же участвуют в патогенезе атопического дерматита [2]. Пищевые – считают причиной гастроэнтеральной патологии, но они могут индуцировать астму; грибковые – задействованы в респираторной и кожной аллергии. Этот перечень участия разных видов аллергенов в развитии одной болезни можно было бы продолжить. Однако очевидно, что *представители разных видов аллергенов могут быть причиной аллергии любых «шоковых» органов* – от кожи до легких и сердца. Следовательно, клиника различных вариантов аллергии: «бытовой», эпидермальной, пищевой, алиментарной (пищевые добавки), грибковой, токсокарной и других может быть похожей с сочетанным поражением тех или других тканей и органов. Поэтому нередко наблюдаются комбинированные клинические проявления атопии, такие как – астма – ринит – дерматит, что обозначается как «атопическая болезнь», «атопический синдром», «кожно-респираторный синдром» и пр. Однако причина их одна – наличие генетической предрасположенности и гиперчувствительности к аллергенам, нередко разных видов, диагностическое определение и исключение которых позволяет предупредить развитие заболевания или осуществить его противорецидивную профилактику.

В этом плане принципиально важным является сопоставление оценки их аллергенности с учетом структурных свойств аллергенов: одни из них – гаптены (простые химические вещества, например, пищевые добавки, красители, консерванты), другие – чужеродные клетки, полноценные антигены – споры плесневых грибов, проникающие через дыхательные пути;

третьи – организменные структуры, инвазирующие слизистую кишечника и мигрирующие по организму – гельминты, личинки токсокар.

Анализ роли этих разных по природе и строению антигенов-аллергенов важен как для выяснения патогенеза аллергических заболеваний, так и для их диагностики и лечения.

### Оценка аллергического статуса больных

Для больных аллергией, в отличие от других видов иммунопатологии, характерно наличие аллергического статуса, который включает как клинические, так и лабораторные признаки аллергии. Гиперчувствительность к аллергенам и провоцирующим неспецифическим факторам является основополагающим его признаком, как и аллергии в целом.

Основными диагностическими критериями аллергии служат [2]:

1. Наличие характерных анамнеза и клинических проявлений
2. Пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации аллергенов или провоцирующих факторов; наоборот, резкое обострение в случае повторного их воздействия
3. Эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений
4. Наследственная предрасположенность к заболеванию, наличие в анамнезе аллергических реакций у родственников и самого больного
5. Характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе
6. Положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном или воздействующим фактором с учетом местных и общих реакций
7. Положительные провокационные тесты с аллергенами и (или) причинными факторами
8. Наличие специфических IgE-антител в значительном количестве в сыворотке крови и секретах, увеличение уровня неспецифического IgE, выявление некоторых субклассов IgG антител. Обнаружение пассивно sensibilizированных к аллергенам тучных клеток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов)
9. Выявление аллергенспецифических лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ).

Оценка у больных уровня общего IgE в крови и секретах имеет определенное значение для диагностики аллергии: характерен подъем его в крови выше 100 кЕ/л. Однако высокий уровень IgE может встречаться при глистных инвазиях

и других заболеваниях, а нормальный – при аллергии. У детей до года увеличение IgE выше 20 ЕД/мл указывает на повышенный риск развития аллергии. Повышенный уровень IgE снижается при развитии аллергии. Количество других иммуноглобулинов может не изменяться.

Аллергическая реакция – это специфическая вторичная иммунная реакция, при которой происходит взаимодействие аллергена с антителами и иммунными Т- и В-лимфоцитами. Аллергены имеют как минимум два антигенсвязывающих эпитопа, обеспечивающих одномоментное взаимодействие с двумя антителами, связанными Fcε-рецепторами базофилов, что обеспечивает их дегрануляцию [2, 6]. Однако многие аллергены несут большое количество эпитопов. Так, лактоглобулин имеет 10 эпитопов, лактоальбулин – 4, связывающих антитела. Кроме того, аллергены могут иметь отдельные эпитопы, взаимодействующие с Т-клеточными рецепторами (TCR) и В-клеточными рецепторами (BCR) [6]. С другой стороны, гранулоциты (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы), связывая своими Fcε, Fcγ, Fcα, Fcμ, Fcδ антитела соответствующих изотипов (IgE, IgG, IgA, IgM, IgD) могут специфично, с их помощью взаимодействовать с аллергенами [6, 8]. Такие взаимодействия изучены нами в реакции выброса миелопероксидазы [8]. Следует отметить, что Fcγ и Fcμ и другие рецепторы для антител могут иметь и лимфоциты, что увеличивает разнообразие взаимодействия аллергена с клеточно-связанными антителами. Поэтому эффекты взаимодействий аллергенов с клеточными рецепторами могут быть различными: пролиферация, синтез цитокинов или апоптоз [2, 6].

Специфические методы алергодиагностики делятся на два основных вида: 1) лабораторные методы, которые должны предшествовать тестам на больном – методы *in vitro*; 2) провокационные тесты на больном – методы *in vivo* [9].

Диагностика аллергии с помощью *кожных и провокационных тестов* не всегда совпадает с данными анамнеза и клинической картиной. Ложноотрицательные кожные пробы на аллергены наблюдаются у 15-25% взрослых больных БА и у 30-40% детей, а ложноположительные у 7-10% здоровых лиц и у 10-25% больных различными заболеваниями [2, 19, 20]. Причины этого, кроме неправильной техники постановки проб, могут быть следующие:

- физиологические особенности кожных покровов и слизистых (пожилой или детский возраст, индивидуальные свойства кожи и пр.);

- период после аллергической реакции или острый период во время проведения пробы;
- медикаментозная терапия препаратами, тормозящими аллергические реакции – антигистаминными, мембраностабилизирующими, антидепрессантами, глюкокортикостероидами и др.;
- прием лекарств, пищевых продуктов, которые являются либераторами гистамина, серотонина и других медиаторов аллергии;
- заболевания кожи различной этиологии и высокий кожный дермографизм;
- псевдоаллергические реакции.

Большую роль в алергодиагностике играют антитела класса IgE, выявляемые в высоком титре в сыворотке крови и, что не менее важно, в секретах. Обнаружение антител других классов и субклассов менее значимо, так как в невысоких титрах они встречаются к целому ряду аллергенов (бактериальным, пищевым и др.) даже у здоровых лиц [2, 19]. Однако нарастание уровня этих антител к соответствующему аллергену обязательно следует учитывать. Наибольшее количество свободных антител в крови больного появляется через несколько дней после контакта с аллергеном. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при затихании обострения повышается.

При оценке *уровня общего и аллергенспецифического IgE (антител)* в сыворотке крови мы рекомендуем учитывать следующие особенности в интерпретации полученных результатов:

- 30-45% больных аллергическими заболеваниями имеют уровень общего IgE, не отличающийся от значений нормы, при этом кожные и провокационные тесты *in vivo* могут быть положительными, а также выявляется специфический IgE (антитела);
- уровень общего IgE в сыворотке крови может быть повышен при других заболеваниях (гельминтозы, бронхолегочный аспергиллез, гипер-IgE-синдром, IgE-миелома, аутоиммунное заболевание и др.);
- норма общего уровня IgE в сыворотке крови может отличаться в различных популяциях населения, странах, территориях эндемичных по гельминтозу и пр.;
- уровень общего IgE может значительно отличаться при исследовании в динамике у одного и того же больного, так как IgE является самым короткоживущим иммуноглобулином (время полужизни – 2 суток);
- на уровень общего и аллергенспецифического IgE могут влиять проводимое медикамен-

тозное и немедикаментозное лечение, элиминационные мероприятия, диета, физические и психоэмоциональные воздействия и пр.;

- IgE-антитела могут выявляться не только к одному причинно-значимому аллергену, ответственному за конкретные клинические симптомы, но и к другим аллергенам, поэтому диагноз аллергии должен ставиться в комплексе с анамнезом, клинической картиной, аллергологическим специфическим обследованием *in vivo*;
- одинаковый уровень специфического IgE (антител) к разным аллергенам не говорит об их одинаковом клиническом значении, так как разные аллергены отличаются по способности связывать IgE-антитела;
- отрицательный тест на IgE-антитела к какому-либо аллергену не исключает их значимости для клиники, так как возможно истощение уровня специфического IgE в острый период заболевания; фиксация его Fcε рецепторами клеток системы иммунитета; развитие местной IgE-зависимой реакции, когда в кровь он не поступает; ложноотрицательный результат из-за высоких титров изотипоспецифических антител других классов (G, M, A);
- отрицательный результат на специфический IgE возможен при развитии аллергии по другим IgE-независимым, *клеточным* механизмам или при *псевдоаллергии*.

Необходимо отметить, что специфическая диагностика *in vitro* имеет особенно важное значение при лекарственной аллергии, так как лекарства и медикаменты во многих случаях являются причиной острых аллергических реакций, что значительно ограничивает применение методов диагностики *in vivo*. Наиболее часто встречаются аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда [2, 3]. При этом наблюдаются перекрестные реакции не только из-за общности структуры препаратов, но и из-за наличия добавок-красителей, консервантов, входящих в состав лекарств, что обычно не учитывается.

Важной противoinфекционной и противоаллергической системой являются антитела секретов слизистых. Это секреторные IgA, а также антитела других классов таких, как IgE и IgG. Если первые обуславливают защиту от бактерий и вирусов, то вторые участвуют в развитии аллергических реакций слизистых оболочек. Однако, исследуются они редко,

хотя слюна и мокрота — доступный материал для исследования.

Предложенный и апробированный нами [25] метод диагностики аллергии к бытовым аллергенам в слюне, по определению изотипоспецифических антител классов IgE, IgG<sub>4</sub> и IgA к бытовым аллергенам позволяет несколько восполнить этот пробел исследований. При определении антител всех классов достигались высокие показатели ДС, ДЧ и ДЭ – 86,9%, 90% и 88,5%, соответственно. Также следует отметить выраженную прямую корреляцию между присутствием изотипоспецифических антител классов IgE, IgG<sub>4</sub> и IgA в сыворотке крови и их наличием в слюне (в диапазоне  $r=0,6-0,84$  при  $p<0,05-0,01$ ) в отношении аллергенов домашней пыли, пера подушки, *D. farinae* и *D. pteronyssinus*. Полученные данные дают основания для более широкого использования методов диагностики аллергии *in vitro* по выявлению антител различных классов в слюне к любым аллергенам. При этом необходимо учитывать, что слюна имеет преимущество, как материал, не требующий инвазивного забора. Выявление антител в слюне в комплексе с определением антител в сыворотке крови открывает возможности более полного представления роли причинно-значимых аллергенов у больных аллергическими заболеваниями и собственно иммунопатогенеза заболевания.

Исследование роли изотипоспецифического спектра антител различных классов в иммунных механизмах аллергических заболеваний представляется в настоящее время новым и перспективным направлением иммунодиагностики.

При отсутствии антител любых изотипов (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) в сыворотке крови и других биологических секретах, не исключено, что они имеются на лейкоцитах или тромбоцитах. Поэтому для повышения достоверности лабораторных тестов выявления аллергии используют методы выявления антител, связанных с лейкоцитами и сенсибилизации лимфоцитов.

Для выявления *антител, связанных с лейкоцитами*, используются клеточные тесты, такие как тест дегрануляции базофилов (ТДБ) и его новые варианты – тесты активации базофилов аллергенами. Наиболее специфичными маркерами активации базофилов под влиянием аллергенов считают CD63 и CD203c [26]. Для оценки сенсибилизации других лейкоцитов применяют реакцию аллергенспецифического

повреждения лейкоцитов, реакцию выброса миелопероксидазы (РВМ) [8, 25] и др. Сенсibilизацию лимфоцитов определяют в реакции бласттрансформации лимфоцитов, реакции подавления миграции лейкоцитов, тестах стимуляции аллергенами рецепторов активации [27] и выделения Т-лимфоцитами цитокинов [28]. Для этого используется проточная цитометрия, позволяющая оценить изменения экспрессии CD-антигенов (рецепторов) после стимуляции аллергенами Т-лимфоцитов. Показана возможность диагностики аллергии к лекарствам и другим аллергенам. Маркер активации CD69 считается характерным для Т-клеточной замедленной гиперчувствительности [29].

### Заключение

На основании проведенного анализа можно утверждать, что клиническая фенотипическая гетерогенность аллергических заболеваний обусловлена активацией различных патогенетических механизмов аллергии под влиянием отличающихся по структуре разных видов аллергенов, в частности, гаптенов (красители и консерванты), клеточные гликолипопротеиновые антигены (грибы и др.), организменных структур (личинки токсокар и др.), усиливающих аллергенность друг друга как за счет стимуляции разных звеньев системы иммунитета, так и при участии перекрестно реагирующих аллергенных эпитопов. Более 30% больных [23] сенсibilизированы только к грибковым аллергенам, что с учетом других известных аллергенов (бытовых, эпидермальных, пищевых и пр.), к каждому из которых аллергия встречается в 30-45% случаев [25], позволяет оценить частоту

гиперчувствительности больных к совокупности разных аллергенов, как превышающую 100%. Из этого следует, что каждый больной, как правило, сенсibilизирован не к одному, а к нескольким видам аллергенов. Только ограниченность количества испытуемых аллергенов и методов обследования позволяет говорить о моносенсibilизации. В отличие от существующего представления о «причинности», доминировании представителей определенных видов аллергенов, как, например, домашней пыли для бронхиальной астмы, пищевых доминантных аллергенов (молоко, яйцо, рыба, цитрусовые и пр.) – для атопического дерматита, нами предлагается концепция «аллергенной сети». Сущность ее в том, что для каждого аллергического заболевания и больного существует совокупность, сеть доминантных аллергенов, представителей разных видов и родов окружающей среды, проникающих в организм через барьеры слизистых оболочек и кожи и приводящих, при наличии генетической предрасположенности и ее фенотипической экспрессии, через несколько лет к полисенсibilизации, реализацией которой является «атопическая болезнь», не поддающаяся ремиссии при элиминации отдельных, якобы доминантных аллергенов и не исчезающая под влиянием обычных противоаллергических средств и противовоспалительной терапии, а требующая тотальной дезаллергизации и патогенетической супрессии гиперчувствительности путем специфической – аллергенами и неспецифической иммунотерапии и противорецидивной иммунопрофилактики такими методами как аутосеротерапия и применение ликопида [2, 17, 18].

### Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология. М., 1978: 520 с.
2. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн.: Вышэйшая школа, 1991: 446 с.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гренбергер П.А. Аллергические болезни. М.: Гэотар-Медиа, 2000: 720 с.
4. Johansson S.G., Hourihane J.O. A revised nomenclature for allergy – An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001; Vol. 56: 813-824.
5. Johansson S.G.O., Naahtela T. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. Аллергология и иммунология, 2005; Т. 6, №1: 81-91.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Мед. литература, 2009: 448 с.
7. Gounni A.S. et al. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma. *FASEB J.* 2001; Apr; 15(6): 940-949.
8. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2002; №1: 63-68.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 1997.
10. Национальный консенсус по бронхиальной астме у детей. Мн., 1998: 53 с.
11. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина, 1999: 607 с.
12. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образующих рецепторов. 2009: 256 с.



13. Титова Н.Д. Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических реакций. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2009; №3: 32-39.
14. Хаитов Р.М., Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Иммунология 2009; Т.1: 66-76.
15. Титова Н.Д. Выявление аллергических реакций *in vitro* к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. Педиатрия 2011; Т.90, №3: 38-43.
16. Fiset P.O., Julie M.K., Hamid Q.J. Toll-like receptors and atopy. *Allergy Clin. Immunol.* 2005; V 116: 467-470.
17. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2003; №4: 52-56.
18. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении атопических заболеваний у детей. Вопросы практической педиатрии 2009; Т.4, №4: 1-8.
19. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2002: 651 с.
20. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Гэотар-медиа, 2011: 633 с.
21. Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых. *Росс. аллергол. журнал* 2009; №4: 12-16.
22. Федосеева В.Н. Бактериальная аллергия. Пенза, 2004: 213 с.
23. Новикова Н.Д. Грибковая бронхиальная астма у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2004; №1: 43-48.
24. Лысенко А.Я., Констанстинова Т.Н., Авдюхина Н.И. Токсокароз. М., 1999: 120 с.
25. Новикова Н.Д. Аллергические механизмы бронхиальной астмы у детей и их клиническое значение: автореф. дис. канд. мед. наук: шифр. ВГМУ, 2004: 16 с.
26. Abuaf N. et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 921-928.
27. Rozieres A. et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64: 534-542.
28. Rozieres A. et al. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9: 305-310.
29. Beeler A. et al. CD69 upregulation on T cells as an *in vitro* marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63: 181-188.

#### Сведения об авторах:

Титова Надежда Дмитриевна, докторант кафедры аллергологии и профпатологии БелМАПО, 220714, г. Минск, ул. Бровки, 3, E-mail: nadytitova@mail.ru

Поступила 11.07.2011 г.