

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА

Н.Р. АРАЛОВ, Ж.А. ИСМАИЛОВ, Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, М.Ш. РОФЕЕВ, Р.Р. МУРАДОВА
Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

EKZOGEN ALLERGIC ALVEOLITNING ZAMONAVIY PATOGENETIK KO'RINISHLARI

N.R. ARALOV, J.A. ISMAILOV, SH.X. ZIYADULLAYEV, M.SH. ROFEYEV, R.R. MURADOVA
Samarqand Davlat meditsina instituti, O'zbekiston Respublikasi, Samarqand

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF ALLERGIC EXOGENOUS ALVEOLITIS

N.R. ARALOV, J.A. ISMAILOV, SH.H. ZIYADULLAYEV, M.SH. ROFEYEV, R.R. MURADOVA
Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Экзогенные альвеолиты (ЭА) относятся к интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ) с развитием распространенных интерстициальных и гранулематозных изменений органов дыхания, приводящих в конечном итоге к диффузному пневмосклерозу, развитию легочного сердца, легочно-сердечной недостаточности [11]. Одним из первых, необычную симптоматику легочного заболевания у фермера, работающего с плесневым сеном, описал J.M. Cambell в 1932 г. Активное изучение этой патологии было начато в 60-х годах 20-го столетия. В результате микробиологического и иммунологического исследования экстрактов плесневелого сена, было установлено, что болезнь «легкое фермера», вызывают термофильные актиномицеты [17, 19]. Позднее подобную клинику легочного заболевания, наблюдали у лиц, постоянно работающих с птицей [17, 19, 22]. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» впервые использован врачом J. Pepis (1969), получил широкое распространение в Европе [1, 9].

В настоящее время выделяют 3 основные группы этиологических агентов ЭА: микроорганизмы (термофильные актиномицеты, грибы, простейшие, грамотрицательные бактерии и др.); биологически активные субстанции животного и растительного происхождения (протеины, глико- и липопротеины, полисахариды, ферменты); низкомолекулярные соединения (диизоционат толуола, тримелитиковый ангидрид, тяжелые металлы и их соли, лекарственные препараты [13].

Механизм патогенного воздействия факторов 1-й и 2-й групп обусловлен их аллергизирующими (антигенными и токсическими) свойствами. Долгое время при изучении альвеолитов большое внимание уделялось экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА), в связи с этим большое количество работ, как за рубежом, так и в нашей стране посвящено этой нозологической форме заболевания. Выявлено большое количество антигенов, приводящих к его развитию.

Альвеолиты вызванные лекарственными средствами также долгое время относили к ЭАА. Токсические альвеолиты занимали неопределенное место в классификации. Национальное руководство по Респираторной медицине (2007) впервые предлагает систематизировать деление экзогенных альвеолитов на: ЭАА, экзогенный лекарственный альвеолит (ЭЛА) и экзогенный токсический альвеолит (ЭТА) на основании этиологических факторов и их патогенеза. Лекарственный альвеолит впервые выделен в самостоятельную группу, несмотря на то что, по механизму развития его можно отнести как к ЭАА, так и к ЭТА.

Экзогенные аллергические альвеолиты представляют собой группу заболеваний с диффузным поражением легких, которые возникают в результате аллергической реакции легочной ткани на повторяющиеся интенсивные и продолжительные воздействия органических антигенов [1, 2, 16, 22].

ЭАА следует справедливо считать иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Джелла - Кумбса), имеет значение и неиммунное воспаление.

Имунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития ЭАА. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные

продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (такие как интерлейкин-1- IL-1, фактор некроза опухоли α - TNF- α). Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Доказательствами развития иммунокомплексных реакций при ЭАА являются: сроки воспалительного ответа после контакта с антигеном (4 - 8 ч); обнаружение высоких концентраций преципитирующих антител класса IgG в сыворотке и в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) больных; обнаружение в гистологическом материале легочной ткани при остром ЭАА иммуноглобулина, компонентов комплемента и антигенов, т.е. всех составляющих ИК; классические кожные реакции Артюса у больных ЭАА, вызываемые высокоочищенными препаратами "виновных" антигенов; повышение числа нейтрофильных лейкоцитов в БАЖ после ингаляционных провокационных тестов [4, 13, 18, 21].

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24 - 48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- α , индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления макрофагов гамма-интерфероном, секретируемым активированными лимфоцитами CD4+. Доказательствами реакций 4-го типа являются: наличие Т-лимфоцитов памяти как в крови, так и в легких больных ЭАА; гистологическое подтверждение при подостром и хроническом течении ЭАА в виде гранулем, лимфо-моноцитарных инфильтратов и интерстициального фиброза; на моделях животных с экспериментальным ЭАА показано, что для индукции заболевания необходимо присутствие Т-лимфоцитов CD4+ [8, 9, 17].

Большинство авторов придерживается точки зрения, что основную роль в патогенезе ЭАА играют иммунокомплексные аллергические реакции (3-й тип по классификации Джелла - Кумбса), хотя возможны аллергические реакции и другого типа (цитотоксического или замедленного). Циркулирующие иммунные комплексы и

специфические антитела активируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют ИЛ-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствуют росту фибробластов, продукции коллагена. В результате развивается альвеолобронхиолит, происходит образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких.

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала определенного размера (менее 2-3 мкм) в достаточной дозе и в течение определенного периода времени [13]. Установлено, что иммунокомплексные реакции (ИК) имеют основное значение как на ранних, так и более поздних этапах развития ЭАА. Образование ИК происходит в интерстиции легких при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК, вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a).

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа развиваются через 24-48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- α , индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма - интерфероном, секретируемым активированными лимфоцитами CD4+. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, в итоге, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [1, 12, 20].

Повреждающим действием на легочную ткань обладают продукты жизнедеятельности альвеолярных макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, такие как кислородные радикалы, протеолитические ферменты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и другие). Интенсивность окислительного метаболизма в альвеолярных макрофагах у больных с острым течением ЭАА значительно выше, чем при хроническом течении за-

болевания. Вследствие напряженности окислительных процессов происходит декомпенсация внутриклеточной системы антиоксидантной защиты, на что указывает снижение активности СОД (супероксид дисмутаза) при нарастании уровня МДА (малоновый диальдегид) [4, 6, 10].

Выделяют острую, подострую и хроническую стадию ЭАА [15, 22]. В острой стадии заболевания отмечается повреждение системы микроциркуляторного русла легких, развитие внутриклеточного и интерстициального отека, мононуклеарной и преимущественно лимфоидно — клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок. Подострая стадия характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений и гранулем, состоящих из лимфоцитов, моноцитов — макрофагов, эозинофилов и плазматических клеток, а также эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток. Гранулемы при ЭАА, в отличие от саркоидозных, более рыхлые, без четких границ, не подвергаются гиалинизации [12].

Уточнить этиологию ЭАА удастся не всегда. G. Liebertrau (1985) сумел доказать ее у 40,6 % больных. Нередко этиологические факторы ЭАА связаны с профессиональной деятельностью, или бытовыми контактами и увлечениями [3, 6, 7, 8]. На первом месте среди профессиональных заболеваний находятся «легкое фермера» и «легкое птицеведа» [21].

Однако и в условиях установленного воздействия аллергенов ЭАА развивается, как правило, у лиц, предрасположенных к этому заболеванию. Важную роль в подобных случаях играет генетически обусловленная регуляция иммунного ответа, кодируемая системой HLA системой [9]. Одним из ведущих факторов в патогенезе ЭАА является гиперергическая реакция в легочной ткани. Характер и выраженность ее зависят, как от воздействия антигенных раздражителей, так и от особенностей ответной реакции организма [2, 19].

М.М. Авербах (1986) связывает доминирующую роль иммунологических нарушений при ЭАА с биологическими свойствами ингалируемых частиц-индукторов заболевания, которые способны достигать дистальных отделов легких, длительно в них персистировать, обеспечивая выраженный и разнообразный иммунологический ответ. Ведущая роль иммунологических механизмов в развитии ЭАА и характере клинических проявлений этого заболевания, его течении и прогнозе подчеркивается в работах многих авторов, занимавшихся этой проблемой [4, 13, 14, 15, 17, 22].

Многие авторы считают [2, 5, 10], что ингалируемые антигены после их контакта с лим-

фоидной тканью бронхов вызывают образование преципитирующих антител типа IgE, а в дальнейшем и циркулирующих иммунных комплексов, которые активируют комплемент и действуют хемотаксически на лейкоциты. Лизосомальные ферменты последних, разрушают легочную ткань [12, 13, 15, 18].

Патогенез развития ЭАА, вызванного лекарственными препаратами, авторы связывают как с иммунными механизмами, вследствие формирования антигена при соединении гаптена с белками сыворотки крови, бронхоальвеолярного секрета, так и с токсическим воздействием препаратов, особенно на слизистую оболочку бронхоальвеолярного дерева с последующим выделением биологически активных веществ (простагландинов, кининов, лизосомальных ферментов и др.). Подобный механизм отмечается и при воздействии других химических веществ окружающей и производственной среды. Механизм индукции системных иммунных и локальных токсических реакций имеет место и при ЭАА, вызванном ангидридом тримелитиковой кислоты у рабочих, занятых на производстве пластмасс, резины, красок [3, 6, 8, 10].

Для всех видов ЭАА, обусловленного действием химических соединений, наряду с развитием иммунных реакций характерно наличие различных токсических поражений (локальных и общих). При данном типе ЭАА почти всегда обнаруживаются антитела к комплексам (соответствующее химическое соединение — белок). Выявляются при этом как Ig G, так и E-антитела той же специфичности. Во многих случаях профессиональное заболевание «легкие фермера» вызывают термофильные актиномицеты. К термофильным актиномицетам относятся *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *T. saccharii*, *T. viridis*, *T. candidus*. Традиционными источниками антигенов бывают заплесневевшее сено, силос и зерно. У большинства больных с «легкими фермера» были обнаружены преципитирующие антитела к экстрактам заплесневевшего сена, в результате чего было высказано предположение о том, что ЭАА представляет собой сложную иммуноопосредованную реакцию. Результаты последующих исследований подтвердили роль клеточно-опосредованной аллергии в заболевании. Ранняя (острая) реакция организма сходна с реакцией образования иммунных комплексов в легких и характеризуется увеличением числа полиморфноядерных лейкоцитов в альвеолах и мелких дыхательных путях. Она сопровождается проникновением одноядерных клеток в ткань легкого и образованием гранулем. Последующие процессы проявляются в классической форме реак-

ции гиперчувствительности замедленного типа при повторном вдыхании антигенов и адьювантно-активных веществ [3, 7, 9, 11, 13].

Специфические антигены (АГ) обладают способностью оказывать многостороннее биологическое воздействие, вызывающее целый ряд иммунопатологических реакций: неспецифическую активацию сывороточных протеинов (альтернативный путь активации комплемента) и клеточных элементов (прежде всего альвеолярных макрофагов); специфические гуморальные и клеточные реакции (сывороточные антитела и лимфокины); неспецифический адьювантный эффект; тканевую деструкцию и др. [1, 11, 14, 22]. В развитии гранулематозных и мононуклеарных клеточных инфильтратов, составляющих основной морфологический субстрат заболевания, ведущая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам, их различным субпопуляциям и медиаторам [3, 5, 10, 18].

Большинство этиологических агентов при альвеолитах обладает высокой степенью антигенности и вызывает образование АТ уже после первого контакта с ними. Однако клинически первый контакт, как правило, остается незамеченным и проявляется только при одномоментном воздействии массивного количества грибковых спор (микотоксикозы), микробов и других этиологических агентов [2, 4, 5, 7, 19].

При повторных экспозициях АГ, взаимодействуют с ранее образованными под его воздействием циркулирующими АТ, формируют ИК, которые играют важнейшую патогенетическую роль в развитии ЭАА. Анатомическое строение и биологическая роль легких благоприятствуют образованию и отложению в них ЦИК. Огромная поверхность контакта легких с внешней средой, содержащей различные органические и неорганические вещества, которые могут играть роль АГ, высокий удельный кровоток, наличие множества ветвлений сосудов (возможность формирования турбулентного тока крови) создают условия для повреждения легких иммунными комплексами. В острой стадии ЭАА у большинства больных в сыворотке крови удается обнаружить специфические преципитины при использовании антигенов, приготовленных из соответствующих материалов. В хронической стадии болезни преципитины нередко не обнаруживаются. У части здоровых людей, имеющих контакт с соответствующим антигеном, также можно обнаружить преципитирующие антитела. Считается, что в реализации патологического процесса важная роль принадлежит иммунным комплексам, образующимся при взаимодействии антигена с преципитирующими антителами. Повреждение тканей происходит в результате дей-

ствия активированного комплемента или вследствие выделения лизосомальных ферментов при разрушении лейкоцитов, фагоцитировавших иммунные комплексы. Если антигенный стимул не был чрезмерным и экспозиция не повторяется, то происходит фагоцитоз иммунных комплексов с последующей полной их элиминацией. В случаях же повторяющегося контакта с антигеном активированные альвеолярные макрофаги стимулируют рост клеток фибробластического ряда. Секреция фибробластами коллагена ведет к развитию интерстициального легочного фиброза. Однако не все лица, контактирующие с аллергенами, заболевают ЭАА. Так, по данным Чучалин А.Г. (2007), болезнь возникает лишь у 1 – 7% людей, вдыхающих антигены. Это наводит на мысль, что в развитии заболевания имеют значение не только экзогенные, но и эндогенные факторы [3, 4, 6, 7, 9].

ЦИК - способны также фиксировать комплемент и активировать его по прямому пути. Это ведет к повторному, массивному образованию анафила- и хемотаксинов. Клеточные элементы фагоцитируют иммунные комплексы, при этом высвобождаются лизосомальные ферменты (коллагеназа, эластаза, катепсин и др.). Развивается острая воспалительная реакция, проявляющаяся характерным острым лихорадочным приступом заболевания. Одновременно образование иммунных комплексов и высвобождение фрагментов комплемента приводят к активации макрофагов. Альвеолярные макрофаги, стимулированные иммунными комплексами и лимфокинами, выделяют вещества, способствующие формированию гранул и фибробластов, что завершается формированием фиброза [13, 14, 16, 19, 20]. Отложение ЦИК на альвеолярно-капиллярной мембране приводит к ее отеку, инфильтрации и, таким образом, к резкому угнетению главной ее функции - газообмена, а это обуславливает развитие дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Возможно отложение ЦИК в области базальной мембраны бронхов, что является причиной нарушения бронхиальной проходимости.

Таким образом, основными повреждающими механизмами при ЭАА являются образование ИК, активация комплемента и реактивный механизм. Можно выделить основные патогенетические механизмы развития ЭАА: иммунный, проявляющийся классической реакцией АГ-АТ и образованием ЦИК; патохимический, осуществляющийся путем выделения различных медиаторов, в том числе цитокинов, и активации ферментов; патофизиологический и патоморфологический, которые проявляются повреждением тканей и определенными морфологическими ре-

акциями в поврежденной легочной ткани, которые характеризуют этапы заболевания [15, 16, 21, 22].

Литература:

1. Авдеева О.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. // РМЖ т 5, 17.- 2007.-С. 1-13.
2. Артаманова В.Г., Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у работников современных птицефабрик // Медицина труда и промышленная экология 2005. №4 с. 6-12.
3. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М., 2008. 256 с.
4. Васильева О.С. Гиперчувствительный пневмонит. // Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2. -М. 2007.- С. 351-366, 374-382.
5. Величковский Б.Т. Загрязнение атмосферного воздуха. // Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2. М. 2007.- С 366-374.
6. Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т. Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка. // Киров, 2000.-15 с
7. Власов. П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. // М., «Видар», 2008.- 376 с.
8. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е, Лепеха Л.Н и др. Интерстициальные болезни легких. // Клеточная биология легких. Руководство для врачей под редакцией В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. // М. «Медицина» 2000.- С.385-410.
9. Илькович М.М, Новикова Л.Н. Экзогенный аллергический альвеолит. // Интерстициальные заболевания легких. Под редакцией М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. - С.- П., 2005.- С. 183-211.
10. Интерстициальные болезни легких / Под редакций Н.А. Мухина. М., 2007. 434 с.
11. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М., 2010. 368 с.
12. Клиническая иммунология и аллергология. /Под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Аделмана. М.: «Практика».-2000. 806 с.
13. Путов Н.В., Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит. // Фиброзирующие альвеолиты.- Л.2005.- С. 100-134.
14. Печковский Д.В., Циссель Г., Мюллер-Кверхайм И. Роль альвеолярного эпителия II типа в иммунопатогенезе интерстициальных заболеваний легких // 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Пульмонология. -2001. –Сборник резюме. –с 112.
15. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. // Беларусь. 2000. – С20-35.
16. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Черниченко Н.Ф. Роль бронхологических исследований в диагностике экзогенных аллергических альвеолитов // Пульмонология. -2002.-№5.-с.10 -12.
17. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 4. С. 15–19.
18. Camarena A., Estrada A., Carrillo G., Navarro C., Granados J., Selman M. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-2001.-v.163, №7.-P.1528-1533.
19. Hinojosa M Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (Stipatenacissima) fibers // J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.- 2001.-v.11№2.-P.67-72.
20. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-2000.-V.161.-P.646-664.
21. Interstitial lung diseases. Ed. D.Oliveri, R.M. du Bois. Eur. Resp. Monograph.-2000.-V.5, Mon. 14.-288 p.
22. Zacharisen MC, Schuler DP, Krup VP, Fink JN The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis // Ann Allergy Asthma Immunol.-2002.-V.88, №2.-P. 175-182.