

Дерматиты при контактной аллергии: особенности диагностики и лечения

А. И. Курченко

Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца, г. Киев
ул. Волошская, 47, г. Киев, 04070; тел.: +38 (044) 425-87-98; e-mail: kurmand@yandex.ua

Аллергический контактный дерматит проявляется в коже каскадом последовательных процессов, берущих начало от активации врожденной иммунной системы в ответ на гаптенизацию белков кожи и связанное с этим самоповреждение, вызывающее воспалительный процесс, который побуждает дендритные клетки кожи к созреванию, миграции в региональные лимфатические узлы, где происходит представление гаптенизированных аутопротеинов антиген-специфическим Т-лимфоцитам. Гаптены через не до конца ясные механизмы в клетках формируют белковый комплекс, определяемый как инфламмосома, включающий белки NOD-рецептора, чувствительного к чужеродным патогенассоциированным молекулярным наборам (PAMP). Все это вызывает в клетках кожи продукцию реактогенных окислительных соединений, которые приводят к выделению поврежденной клеткой АТФ, а также образованию и выделению клеткой низкомолекулярной гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота, воздействуя на толл-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4) окружающих клеток, активирует в них синтез интерферона (INF- α и INF- β), а при сочетании с активацией АТФ клеточного рецептора P2X7 способствует синтезу активных каспаз и образованию провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18).

Кератоциты являются важнейшим типом клеток, выполняющих барьерную функцию кожи, предотвращая проникновение гаптен. Важность структуры барьера была подтверждена недавно выявленным фактом, что многие пациенты с atopическим дерматитом (наследственная форма аллергического хронического дерматита) или аллергическим контактным дерматитом на никель унаследовали дефектную форму гена филагрина. Филагрин участвует в структуризации цитоскелетных белков, формирующих оболочку роговых клеток. Мыши с дефектным геном филагрина проявляют высокий уровень реакции на чрезкожную иммунизацию белками и гаптенами, что приводит к снижению порога для развития аллергического дерматита.

Помимо физического блокирования проникновения гаптен через кожу кератоциты также повреждаются гаптенами, что сопровождается образованием и выбросом реактогенных окислительных соединений, воздействующих на TLR-рецепторы окружающих клеток.

Кератоциты экспрессируют большое число TLR, кроме TLR7 и TLR8. Инфламмосомопосредованная секреция IL-1 β и IL-18 происходит в ответ на определенные гаптены. В дополнение к продукции IL-1 β и IL-18 кератоциты секретируют ряд других провоспалительных цитокинов и хемокинов. Особое значение имеет фактор некроза опухоли (TNF), который наряду с IL-1 β и IL-18 необходим для гаптениндуцированной мутации дендритных клеток и их последующей миграции в региональные лимфоузлы.

В дополнение к стимулированию миграции дендритных клеток кератоциты могут изменять Т-клеточный ответ опосредованно, через активацию дендритных клеток кожи. Кератоциты продуцируют тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP стимулирует дендритные клетки, активируя дифференцирование наивных Т-клеток в Т-хелперы-2 (Th2), вызывающие аллергические реакции. Важность TSLP была подтверждена в экспериментах на мышах с генетическим дефектом рецептора TSLP. Генетически дефектные мыши проявляют низкий уровень реакции контактной гиперчувствительности. TSLP также повышено экспрессируется кератоцитами, полученными от пациентов с аллергическим дерматитом, и может быть ключевым фактором в этом заболевании.

Вторым важным фактором, изменяющим Т-клеточную реакцию, является продукция кератоцитами активатора рецептора NF- κ B-лиганды (RANKL), который обычно экспрессируется кератоцитами в ответ на воспаление. Чрезмерная экспрессия RANKL кератоцитами увеличивает число Т-регуляторных клеток (Treg). Интересно, что ультрафиолетовое (UV) излучение и витамин D₃, которые способны усиливать экспрессию RANKL кератоцитами, подавляют реакцию контактной гиперчувствительности у мышей и аллергический контактный дерматит у людей.

Кератоциты могут непосредственно участвовать в супрессии реакции контактной гиперчувствительности. Например, антимикробный пептид кателицидин, который секретируется кератоцитами, ингибирует гиалуронаниндуцированное выделение цитокинов. Мыши с недостатком кателицидина развивают усиленную контактную гиперчувствительность. Более того, активированные кератоциты экспрессируют большое количество молекул класса MHC I и MHC II, но имеют низкие уровни экспрессии

костимулюючої молекули CD80 (також відомої як B7.1). Трансгенна підвищена експресія CD80 на кератоцитах призводить до більш вираженої реакції контактної гіперчутливості, що дозволяє передположити, що відсутність CD80 на кератоцитах може інгібувати ефекторні Т-клітки. Кератоцити є також джерелом IL-10, імунодепресивного цитокіна, який обмежує вираженість контактної гіперчутливості.

Ключовим фактором в ініціюванні алергічного контактної дерматиту є утворення гаптен-специфічних CD4⁺- і CD8⁺-Т-лімфоцитів, які активуються, проліферують і диференціюються в субпопуляції Т-ефекторних лімфоцитів. Це відбувається в регіональних лімфатических вузлах. Незважаючи на те, що гаптени можуть потрапляти в лімфатический вузол з током лімфи, це не призводить до продуктивного Т-лімфоцитарного відгуку. Презентація антигену в лімфатическому вузлі мігруючими дендритними клітками абсолютно необхідна.

В інтактній шкірі існує кілька популяцій дендритних кліток. Клітки Лангерганса є єдиним підтипом дендритних кліток з локалізацією в епідермісі. Вони ефективно захоплюють антигени в епідермісі, потім мігрують в регіональні лімфатическі вузли, де представляють антигени наївним Т-лімфоцитам і Т-кліткам пам'яті. Гаптени, проникаючи в шкіру, захоплюються дендритними клітками шкіри, які представлені двома популяціями.

Лангерин-позитивні дермальні дендритні клітки шкіри (також називаються CD103⁺-дендритні клітки шкіри) є окремою субпопуляцією дендритних кліток, що походять з предшественників кісткового мозку. Незважаючи на те, що вони становлять лише невеликий відсоток (~3 %) загальної кількості дендритних кліток шкіри, лангерин-позитивні дендритні клітки шкіри постійно оновлюються.

Вивчення онтогенезу субпопуляції дозволило точно ідентифікувати, що клітки Лангерганса і лангерин-позитивні дермальні дендритні клітки є різними субпопуляціями дендритних кліток.

Друга основна популяція дендритних кліток шкіри, характеризується як лангерин-негативні дендритні клітки, складає основну масу дендритних кліток шкіри (~80 %) і є гетерогенною популяцією. Існує по крайней мере дві субпопуляції, які відрізняються за експресією CD11b. Функціональне значення цих субпопуляцій лангерин-негативних дендритних кліток в розвитку контактної гіперчутливості поки не встановлено.

Експерименти, в яких проводилося вичерплення кліток Лангерганса і досліджувалась їх роль в різних стадіях розвитку реакції, показали, що клітки Лангерганса проявляють супресивну здатність в час початкової фази становлення реакції контактної гіперчутливості, але не в час ефекторної фази реакції. Це дозволяє передположити, що лангерин-позитивні дендритні клітки шкіри, а не клітки Лангерганса викликають розвиток контактної гіперчутливості. Це підтверджується спостереженнями, що реакція контактної гіперчутливості може адаптивно передаватися дермальними дендритними клітками шкіри, але не клітками Лангерганса, ізолюваними від сенсибілізованих мишей.

Точна роль кожного типу кліток і послідовність подій все ще не визначені. В відношенні невеликої кількості контактних алергенів, досліджених на сьогоднішній день, відомо, що вони розпізнаються TLR і інфламмосомами. Це вказує на можливість того, що активація цих шляхів безпосередньо є загальною рисою для всіх речовин з здатністю до сенсибілізації. Викликають чи всі 2 800 відомих сенсибілізуючих хімічних речовин запалення через TLR і провідні шляхи NOD-подібних рецепторів (NLR), ще потрібно в'яснити.