**НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**УИРС**

**«Механизмы воспаления желудочно-кишечного тракта у детей с атопическими заболеваниями»**

|  |  |
| --- | --- |
| Выполнила: | субординатор 5 группы  Ю.В. Антропова |
| Руководитель работы: | Докторант, к.м.н.  М.Ю. Денисов |

НОВОСИБИРСК 1999

В структуре неинфекционных заболеваний желудочно- кишечного тракта у детей определенное место занимают гастроинтестинальные поражения аллергического генеза, так как пищеварительный тракт является не только органом, через который путем всасывания в организм могут проникнуть различные аллергены, но и местом проявления аллергических реакций при сенсибилизации организма ингаляционным, контактным и гематогенным путем. Иными словами, в органах пищеварения могут возникать аллергические реакции как при пероральном поступлении различных антигенов (пищевые, лекарственные, химические вещества и т.п.), так и при парентеральной аллергизации больных. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, печени, желчных путей могут наблюдаться при сывороточной болезни, бронхиальной астме, поллинозах, крапивнице, лекарственной аллергии после инъекций и т.п. В подобных случаях пищеварительный тракт выступает как «шоковый» орган, и котором развивается реакция «антиген-антитело».

Все функциональные нарушения органов пищеварительного тракта, связанные с общим аллергическим синдромом, независимо от входных ворот антигена, Tsanck назвал пищеварительной, диггестивной аллергией, в отличие от алиментарной аллергии, при которой антиген поступает per os, или пищевой аллергии, где в качестве антигена выступает пищевой продукт. Поражение органов пищеварения при общих аллергических синдромах объясняется фиксацией соответствующих антител в том или ином органе пищеварительного тракта, при этом различные органы страдают отнюдь не одновременно и не параллельно. Характерно, что вне аллергического приступа ни функциональных, ни органических нарушений в пищеварительной системе не выявляется. Аллергические поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, понос и другие симптомы) чаще наблюдаются у детей ввиду повышенной функциональной лабильности его в этом возрасте.

Дифференцировать нарушения аллергического характера со стороны пищеварительного тракта от органических заболеваний того или иного органа далеко не всегда легко, так как они могут протекать по типу «острого живота», кишечной непроходимости или тромбоза сосудов брыжейки. При выраженных общих аллергических симптомах (крапивница, кожный зуд, отек Квинке и т.п.) диагностика аллергического поражения пищеварительного тракта облегчается. Подозрение на аллергический характер заболевания пищеварительного тракта возникает в случаях приступообразного появления симптомов, их кратковременности, полного благополучия и отсутствия каких-либо патологических признаков в период между приступами, при наличии предрасположенности данного больного или его родственников к аллергическим страданиям других органов и систем.

***Пищевая аллергия*** развивается в основном по трем типам аллергических реакций: немедленные анафилактические, иммунокомплексные и замедленные, Т-клеточные. По-видимому, могут развиваться и цитотоксические реакции.

Для развития пищевой аллергии необходимы определенные *предпосылки*. Во-первых, наличие к ней наследственной предрасположенности. Последняя реализуется в формирования аллергического фенотипа. Четкой связи между пищевой аллергией и HLA антигенами не выявлено, видимо из-за гетерогенности ее форм, но повышена частота антигена HLA-B8, DW3, как и при других атопиях.

Большая частота развития пищевой аллергии у детей и, особенно, у детей раннего возраста связана с недостаточностью барьерной функции желудочно-кишечного тракта, обусловленной его морфо-функциональной и иммунной незрелостью. Неспецифические, естественные, защитные механизмы обеспечивают функционирование нескольких барьеров: анатомического, физиологического, других факторов неспецифической защиты. Первый барьер на пути аллергенов – эпителий слизистой, который участвует в полостном и пристеночном пищеварении. Заболевания, нарушающие целостность эпителия и (или) синтез пищеварительных соков и ферментов, способствуют формированию пищевой аллергии. Физиологическая перистальтика кишечника способствует элиминации микроорганизмов, уменьшает возможность их адгезии на эпителий.

Также доказано, что в формировании патологии желудочно-кишечного тракта как у детей, так и у взрослых имеют значение нарушения деятельности клапанных структур системы пищеварительного тракта (М.Ю.Денисов,1996-1998г.г.). Под термином «клапаны пищеварительного тракта» понимают анатомо-физиологические образования, расположенные на границе смежных отделов пищеварительного тракта, имеющих различные показатели внутренней среды (pH, внутриполостное давление, ферментный и бактериальный состав среды и т.д.), функционально направленные на поддержание оптимального гомеостаза желудочно-кишечного тракта. Клапаны играют роль в обеспечении постоянства различных свойств смежных отделов пищеварительного тракта, способствуя автономности и преемственности деятельности каждого из этих отделов.

Патогенетически нарушения деятельности клапанов пищеварительного тракта проходят последовательно несколько этапов. В начале – в результате дизрегуляции деятельности пищеварительного тракта в ответ развивается усиленное функционирование мышечной части клапана (повышение тонуса). Эта стадия кратковременна и обратима. В результате нарушения процессов адаптации, дискоординации управления клапанной структурой при сохраняющихся воздействиях постепенно развивается недостаточность клапанной структуры, которая в свою очередь проходит в два этапа: сначала – функциональная, а затем и анатомическая, т.е. полное выпадение функции клапанной структуры на границе двух смежных отделов пищеварительного тракта, имеющих различные биологические характеристики внутренней среды.

Все заболевания, так или иначе нарушающие нормальный процесс пищеварения, функцию кишечника, помогают развитию пищевой аллергии. Основой ее могут быть также другие виды аллергии: лекарственная, бытовая, грибковая, химическая, бактериальная, аутоаллергия. Иногда при этом развивается вначале «пищеварительная» аллергия (ЖКТ – шоковый орган), затем истинная пищевая.

Существует также тесная связь между аутоиммунными реакциями, инфекционной аллергией и иммунодефицитными, с одной стороны, и пищевой аллергией – с другой. В одних случаях эти заболевания способствуют пищевой сенсибилизации, в других, наоборот, длительно персистирующая пищевая аллергия ведет к возникновению их. Примеры и непосредственные механизмы таких связей многообразны. Дефицит Ig А и других факторов иммунитета – основа для развития пищевой аллергии, течение и лечение которой изменяют свойства и состав кишечной микрофлоры, что ведет к дисбактериозам, способствующим развитию *антибактериальных и аутоиммуных* реакций (А.М. Ногаллер, 1980г.). Наличие общих антигенов между кишечной палочкой и эпителием толстой кишки обусловливает аутосенсибилизацию и возникновение, например, язвенного колита.

Инфекции и аутоиммуные реакции могут приводить к возникновению вторичных иммунодефицитов, дисбалансу местных факторов иммунитета, снижению супрессорных механизмов, гиперпродукции Ig Е и дефициту секреторного IgА

***Специфические реакции элиминации*** пищевых антигенов могут быть общими и местными. Специфичность определяют Т- и В-лимфоциты и антитела различных классов иммуноглобулинов, которые, связываясь с другими лейкоцитами, вовлекают их в иммунный ответ.

В норме слизистая кишечника проницаема даже для β-лактальбумина коровьего молока. Выявляются и циркулирующие антитела к некоторым пищевым антигенам, а также иммуные комплексы, однако аллергическая реакция не развивается. Правда, при патологии проницаемость усиливается, что индуцирует качественно иной ответ. Существуют ***естественные механизмы толерантности*** к пищевым антигенам, которые нарушаются в условиях формирования аллергического статуса. Эта толерантность обеспечивается специфическими и неспецифическими супрессорными механизмами, в которых участвуют Т- и В-супрессоры, циркулирующие иммуные комплексы и сывороточные супрессорные факторы. У здоровых в составе иммунных комплексов обнаружены Ig А, а при пищевой аллергии -–IgE и Ig G, что указывает на изменение в иммунорегуляции. Комплексы с Ig A быстро элиминируются, а если изменен иммунный ответ и образуются антитела классов Ig E и Ig G , то возникает прорыв толерантности.

Выработке системной толерантности способствует ***местная толерантность***, в развитии которой важная роль принадлежит секреторному Ig A .У лиц с его дефицитом отмечена высокая частота аллергических и аутоиммуных заболеваний кишечника. Секреторный Ig A наряду с другими , в том числе и неспецифическими . факторами защищает эпителий слизистой , предотвращает прилипание к нему микробов .Антитела Ig A блокируют рецепторные молекулы на их поверхности , нейтрализуют токсины и вирусы , но не связывают при этом комплемент. Слизистая кишечника богата лимфоидными клетками и другими лейкоцитами , в том числе тучными клетками (на 1 куб.мм. их 10 –20 тысяч, в коже-7 тысяч).Основная масса лимфоидной ткани находится в солитарных фолликулах и пейеровых бляшках, участвующих в формировании местного иммунитета. Лимфоидные фолликулы покрыты эпителием, в котором много специализированных М-клеток (мембранозных).Они, возможно, являются макрофагами, передающими антиген лимфоцитам. Внутриэпителиально расположены Т-супрессорные (цитотоксические) лимфоциты и частично Т-хелперные (их много в фолликулах). Плазматические клетки окружают крипты и 82% продуцируют Ig A , в 16% -Ig M , в 2% -Ig G. В желудке соотношение плазматических клеток, секретирующих Ig A , Ig M , Ig G , составляет 60:5:3, а в тонкой кишке 22:3:1. Секрет кишечника содержит много Ig A , синтезированного местно, хотя часть может поступать из крови, особенно при воспалении. Собственная продукция Ig A в слизистой ребенка начинается к концу 1-го месяца жизни. Клеток, синтезирующих Ig E , в норме в слизистой мало. Наибольшее их количество находится в слизистой толстой кишки.

**Анафилактический тип реакции** развивается, когда под влиянием различных причин нарушается местная и (или ) общая толерантность к пищевым антигенам в связи с дефицитом Ig A , супрессоров Т-и В, и моноцитарного типа . Популяция атопиков реагирует на антигены повышенным синтезом Ig E и Ig G4 антител.

При стимуляции различными антигенами в связи с местным дефицитом Ig A и другими нарушениями иммунорегуляции увеличивается количество поступающих необычных антигенов, синтез антител других классов, например Ig E и Ig G , которые не несут функции , присущие Ig A; в просвете кишечника они деградируют под влиянием ферментов , а связываясь с тучными клетками в слизистой оболочке , вызывают их сенсибилизацию. Эти тучные клетки за счет антител класса Ig E и некоторых субклассов Ig G взаимодействуют с соответствующими аллергенами пищи , повторно проникающими в слизистую кишечника, выделяя медиаторы аллергической реакции.

Медиаторы аллергии вызывают основные обычные эффекты: сокращение гладкой мускулатуры , гиперсекрецию слизи, повышение проницаемости и парез мелких сосудов. В кишечнике это проявляется коликой, диареей со слизистым стулом и другими симптомами.

Важное звено патогенеза пищевой аллергии - ее рецидивирующее течение. Первичная сенсибилизация при повторной встрече с пищевым антигеном разрешается аллергической реакцией , степень которой усиливается при новых контактах с тем же аллергеном . Это служит основой клинических обострений пищевой аллергии , придавая ей затяжной и хронический характер.

**Иммунокомплексные реакции** (3 тип) развиваются через 6-12 часов или несколько суток после приема пищи. Основа их механизма –образование иммунных комплексов антителами класса Ig G 1, Ig G 2 и Ig G 3 или Ig M , связывающих комплемент, продукты активации которого индуцируют развитие васкулитов. Видимо, поэтому могут возникать кишечные кровотечения у детей до 2-х лет , гемосидероз легких и поражение почек. Иногда клиническое обострение совпадает с подъемом в крови уровня Ig E - содержащих иммунных комплексов. Иммунные комплексы можно обнаружить в виде депозитов в пораженных органах.

**Замедленный Т-клеточный тип** аллергии развивается через 1-3 суток после введения аллергена и сопровождается инфильтрацией мест поступления аллергена мононуклеарами. При повторных приемах аллергенной пищи процесс становится хроническим. Обнаружено, что пищевые добавки вызывают выработку МИФ-фактора (то есть медиатора ПЧЗТ) при стимуляции лимфоцитов у больных с хронической крапивницей тартразином, аспирином, бензоатом натрия. Следовательно, пищевые добавки тоже могут индуцировать ПЧЗТ.

Доказательств развития **цитотоксической реакции** (2 тип) при пищевой аллергии практически нет. Однако, так как она нередко сопровождается гемолитическими, тромбоцитопеническими и лейкопеническими реакциями, можно предполагать, что на поверхности клеток крови могут сорбироваться соответствующие антигены и индуцировать эти реакции, вовлекая антитела класса Ig G и активируя комплемент. Кроме того, клетки эпителия, лишенные защиты при дефиците Ig A , могут сорбировать антигены пищи и через них взаимодействовать с антителами. С возникающим на их поверхности комплексом антиген –антитело будут взаимодействовать различные лейкоциты (нейтрофилы, К-клетки и др.) и повреждать их (антителозависимая цитотоксичность).

**Смешанные реакции** (например, 1 и 3 тип , 3 и 4 тип), по-видимому, тоже встречаются при гиперчувствительности к пище.

Наряду с перечисленными типами аллергических реакций при пищевой и « алиментарной» аллергии должны наблюдаться другие варианты **рецепторно-метаболических** **реакций**  (5 тип). Антитела могут блокировать рецепторы на гормонопродуцирующих клетках или клетках - мишенях для нейротрансмиттеров, связывать интерспинальные гормоны, тем самым нарушая нормальную функцию кишечника, вызывая усиление продукции вазоактивных пептидов, индуцирующих вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, гиперсекрецию, усиление перистальтики, т.е. симптомы аллергической реакции. Очевидно, продукция гормонов и нейротрансмиттеров кишечника резко изменяется и при классических типах аллергии. Кроме того, нервная стимуляция способствует выделению нейропептидов, которые способны непосредственно индуцировать дегрануляцию тучных клеток. В настоящее время доказано ведущее значение пищевых продуктов при респираторных аллергозах, однако до сих пор не ясна роль бытовых и пыльцевых аллергенов при аллергических поражениях желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем существует концепция, сформулированная Ф. Либерман и Л. Кроуфорд, о том, что ингаляционные аллергены, проникая в организм через дыхательные пути, могут достичь клеток любого органа, в том числе и желудочно-кишечного тракта, с последующим образованием специфических реагинов, их фиксацией рецепторным аппаратом мастоцитов и тканевых базофилов и возникновением иммунных конфликтов аллерген-антитело, освобождением биологически активных веществ. Последние обусловливают спастические и вазосекреторные расстройства, лежащие в основе клинических проявлений гастроинтестинальных аллергозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. А.М. Ногаллер «Аллергия и хронические заболевания органов пищеварения», М, 1993.
2. В.М. Сидельников, Л.А. Безруков и др. «Практическая аллергология детского возраста», М,1985.
3. П.Д. Кац, А.А. Эюбова «Пищевая аллергия у детей»,1988.
4. Пал Ошват «Аллергические и иммуннологические болезни детского возраста»,1983.
5. О.А. Синявская «Аллергический диатез у детей раннего возраста»,1980.
6. Д.К. Новикова «Клиническая аллергология»,1991.
7. Н.Е. Сазонова, Л.Н. Варначеева, А.В. Новикова «Иммуннологическая характеристика пищевой непереносимости у детей первых лет жизни»/Педиатрия,1992,№3.,стр.22-25.
8. А.Ногаллер «Пищевая аллергия»/Врач,1994,№3,стр.15-18.
9. Е.С. Нишева, М.А. Кириллов, И.М. Персова «Значение определения Ig E – содержащих иммунных комплексов диагностике и прогнозировании пищевой аллергии у детей»/Материнство и детство,1992,№2-3,стр.5-7.
10. А.И. Хавкин, Ю.С. Смолкин, И.А. Миху и др. «Значение ингаляционных аллергенов при атопических поражениях ЖКТ у детей»/Педиатрия,1993,№4,стр.20-21.
11. М.Ю. Денисов «Клапанные нарушения пищеварительного тракта и рефлюксная патология при атопических дерматитах у детей» / Материалы научно-практической конференции, Н,1998,стр.137-143
12. «Аллергические болезни у детей» под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина/ Руководство для врачей, Медицина,1998.
13. И.М. Воронцов, О.А. Маталыгина «Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей»/Л.,1986.
14. Н.П. Торопова, О.А. Синявская «Экзема и нейродермит у детей»/Екатеринбург,1993.
15. И.Ю. Мельникова, И.Я. Ильина, И.П. Кессель «Проблемы иммунологии и аллергии в детской гасроэнтерологии»/ Респ. сб. науч. раб., Н.Новгород, 1991, стр. 149-154.
16. К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, С.И. Довжанский, Н.Ф. Писаренко «Атопический дерматит», Саратов, 1989.
17. Л.Ф, Казначеева, Е.А. Выпова, О.В, Курагина, В.И. Равкина «Современные проблемы аллергологии и клинической иммунофармакологии»,М,1997,стр.379.
18. А.А. Меньшиков «Механизмы формирования иммунокомплексных процессов, состояние комплементарной системы и их значение в морфофункциональных нарушениях кожи при нейродермите у детей», Ч, 1989.