

Новиков Д.К., Новиков П.Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Допущено
Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебного пособия для
студентов учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования



Витебск, ВГМУ,
2006

УДК 612.017.2+616-097
ББК 52-56.73
Н-83

Рецензенты:

ректор Гомельского государственного медицинского университета, профессор кафедры инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор С.В. Жаворонок
профессор кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук Э.А. Доценко
руководитель курса клинической аллергологии и иммунологии 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, доцент, кандидат медицинских наук В.К. Кошелев

2.555/134

Новиков Д.К., Новиков П.Д.

Н-83 Клиническая иммунология.

Учебное пособие – Витебск: ВГМУ, 2006, 392 с.

ISBN 985-866-1008-0

В первой части пособия изложена структура и функции системы иммунитета в норме и патологии, во второй – обобщен и дан анализ тех видов иммунопатологии, которые непосредственно обусловлены генетическими и/или фенотипическими, структурными и функциональными ее нарушениями. Показана роль в патологии недостаточности иммунорегуляции, а также связь и зависимость клинических проявлений инфекций от наличия иммунодефицитов. Сформулировано представление об иммунодефицитных болезнях, ассоциированных с инфекцией, даны критерии их диагностики и иммунотерапии. Рассматриваются механизмы развития противoinфекционного иммунитета и особенности иммунодиагностики и иммунотерапии инфекций. Изложены основные сведения о механизмах трансплантационного иммунитета, нарушениях репродукции, иммунодиагностике и иммунотерапии опухолей.

Учебное пособие предназначено для студентов, врачей аллергологов-иммунологов и других специальностей.

Рекомендовано к печати центральным учебно-методическим Советом ВГМУ, протокол №9 от 26 декабря 2005 г.

УДК 612.017.2+616-097
ББК 52-56.73



© Новиков Д.К., Новиков П.Д., 2006
© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2006

ISBN 985-866-1008-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	8
Часть I. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА	
1. СИСТЕМА ИММУНИТЕТА	11
Основные звенья системы иммунитета	11
Феномены иммунитета	12
Виды иммунитета	13
Цитокины и интерлейкины	15
Мембранные кластеры дифференцировки лейкоцитов	18
Адгезины и адгезинология	21
2. СИСТЕМА ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА	23
Гуморальные факторы врожденного иммунитета	23
Комплемент	24
Клетки врожденного иммунитета	26
Естественные киллеры	27
Мононуклеарные фагоциты	28
Гранулоциты	30
Тромбоциты	31
Дендритные клетки	31
Эндотелиальные и эпителиальные клетки	32
3. ЛИМФОЦИТЫ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИММУНИТЕТА	34
Лимфоидная система	34
Структуры местного иммунитета	37
В-лимфоциты: дифференцировка, функции	38
Имуноглобулины и антитела	39
Т-лимфоциты: дифференцировка, функции	45
4. АНТИГЕНЫ	50
Свойства антигенов	50
Инфекционные антигены	51
Неинфекционные антигены	52
Аллогенные антигены. HLA-система	53
Эндогенные (аутологичные) антигены	57
5. ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ	58
Разнообразие рецепторов и антител	58
Распознавание антигенов и кооперация клеток	58
Индукция и динамика иммунного ответа	63
Имунологическая толерантность и регуляция иммунного ответа	67
6. ОНТОГЕНЕЗ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА (Титова Н.Д.)	68
Система иммунитета плода	68
Иммунитет доношенного новорожденного и транзиторные состояния	69
Развитие системы иммунитета детей	71
Роль женского молока в формировании иммунитета детей	72
Система иммунитета взрослых и пожилых	73

Часть II. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

7. ПРИЧИНЫ И ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ	75
Виды иммунопатологии	75
Имунопатология и генная инфектология	77
Общий механизм иммунопатологии – воспаление	78
Аллергия – основной вид иммунного воспаления	79
Классификация аллергии	80
Повышенная чувствительность немедленного типа	81
Повышенная чувствительность замедленного типа – Т-клеточные реакции	84
Псевдоаллергические реакции	85
Апоптоз: роль в иммунопатологии	86
8. ДИАГНОСТИКА ИММУНОПАТОЛОГИИ, ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА	87
Неспецифические показатели иммунного статуса	91
Основные показатели лимфоидной системы	91
Оценка показателей врожденного иммунитета	96
Анализ результатов оценки иммунного статуса	99
Специфические показатели иммунного статуса и методы их определения	101
Серологические реакции выявления антигенов и антител	102
Клеточные методы оценки иммунитета	109
Кожные и пробы и другие провокационные тесты	109
9. ИММУНОТЕРАПИЯ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ	110
Основные виды иммунокорригирующей терапии	110
Выбор средств, определение вида и способа иммунотерапии	114
Болезни и осложнения, обусловленные иммунотерапией и иммунопрофилактикой	116
Общая характеристика иммунотерапевтических средств	117
Характеристика иммуномодуляторов	119
Препараты бактериального и грибкового происхождения	120
Синтетические иммуномодуляторы	123
Препараты, получаемые из клеток и органов системы иммунитета	127
Биостимуляторы различного происхождения	137
Фитоиммуномодуляторы	142
Бактериоиммунотерапия	144
Экстракорпоральные методы иммуногемокоррекции	146
Регионарная иммунотерапия	149
Энтеросорбция	149
Имунофизioterapia	150
Имунофототерапия	150
Различные физиотерапевтические методы иммуномодуляции	152
Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия	154
Глюкокортикостероиды как иммунодепрессанты	154
Цитостатики	157
Разные иммунодепрессивные средства	158
10. ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИИ	162
Патогенность микроорганизмов и иммунитет	162
Механизмы преодоления бактериями барьеров иммунитета	163
Противобактериальный иммунитет	166

Варианты приобретенного антибактериального иммунитета	168
Роль бактерий в иммунопатологии	170
Противовирусный иммунитет	171
Врожденная резистентность и иммунитет	171
Антигены вирусов и уклонение от иммунитета	173
Приобретенный противовирусный иммунитет	173
Индукция вирусами иммунопатологии	175
Противопаразитарный иммунитет	177
Противогрибковый иммунитет	178
Имунопатогенез и иммунодиагностика инфекций	178
Бактериальные инфекции	180
Кокковые инфекции	180
Анаэробные инфекции	184
Кишечные инфекции	185
Иерсиниозы	189
Зоонозы	191
Коклюш, дифтерия, туберкулез, сифилис	192
Боррелиозы и риккетсиозы	197
Хламидиозы и микоплазмозы	199
Вирусные инфекции	200
Респираторные инфекции	200
Полиомиелит	203
Бешенство	204
Лихорадки	205
ВИЧ-инфекция	206
Герпесвирусные инфекции	210
Инфекции, вызываемые гепатотропными вирусами	212
Прионные инфекции	215
Саркоидоз	215
Паразитарные инфекции	216
Микозы	219
Имунопрофилактика и иммунотерапия инфекций	222
Противоинфекционные вакцины	222
Особенности плановых прививок у детей	226
Поствакцинальный иммунитет	228
Противоинфекционные вакцины календаря профилактических прививок	228
Вакцины, применяемые по эпидемиологическим показаниям	231
Противовирусные вакцины	232
Лечебные вакцины	234
Иммунные антисыворотки и иммуноглобулины	235
11. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ БОЛЕЗНИ	240
Первичные иммунодефициты	242
Имунодефицитные болезни лимфоидной системы	243
Дефициты фагоцитов	254
Вторичные иммунодефицитные болезни	259
Общая характеристика и классификация	259
Имунодефицитные синдромы	267
Имунодефицитные болезни, исходно ассоциированные с инфекцией	271
Имунодефицитные болезни слизистых оболочек	275
Имунодефицитные болезни, индуцированные внешними причинами	286
Диагностика иммунодефицитных болезней	291
Лечение иммунодефицитных болезней	298
Профилактика инфицирования больных	298
Терапия инфекционных осложнений	299

Реконструктивная иммунотерапия	302
Особенности лечения вторичных иммунодефицитных болезней	304
Профилактика иммунодефицитов	310
12. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ	311
Изоантигенные различия тканей человека	311
Антигены HLA-системы и трансплантационный иммунитет	312
Трансплантация клеток, органов и тканей	313
Пересадка органов	314
13. ЛИМФОМИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИММУ- НОГЛОБУЛИНОПАТИИ	318
14. ИММУНОДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ	323
Антигены опухолей и противоопухолевый иммунитет	323
Иммунодиагностика опухолей	327
Диагностическое значение противоопухолевой клеточной иммунной реакции	332
Вторичная иммунодефицитная болезнь у онкологических больных	333
Иммунотерапия больных злокачественными опухолями	335
Неспецифическая иммунотерапия	335
Применение цитокинов	338
Специфическая активная иммунотерапия	341
Пассивная специфическая иммунотерапия	342
Генная терапия опухолей	344
15. ИММУНОФИЗИОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ..	346
Основы иммунопатологии системы «мать – плод»	346
Иммунный статус здоровых женщин	346
Иммунный статус беременных, рожениц и родильниц	347
Роль плаценты во взаимоотношении «мать - плод»	349
Иммунопатология оплодотворения и бесплодие	350
Иммунопатология осложненной беременности	353
Беременность, иммунодефициты и инфекции	355
Контрольные тесты	357
Ситуационные задачи по клинической иммунологии	374
Практические навыки	381
Словарь иммунологических терминов	382
Дополнительная литература	388
Электронные журналы	390
Электронные базы научной информации по иммунологии	391
Web-страницы	392

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Антиген
АЗ	Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания
АТ	Антитело
АПК	Антигенпредставляющая клетка
ВКР (BCR)	В-клеточный рецептор
ВИД	Вторичный иммунодефицит
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГКГ, МНС	Главный комплекс гистосовместимости
ГСК	Гемопозитическая стволовая клетка
ДК	Дендритные клетки
ЕК	Естественные киллеры
ИД	Иммунодефицит
ИДБ	Иммунодефицитная болезнь
ИКК	Иммунокомпетентные клетки
ИЛ-1	Интерлейкин-1
ИП	Иммунопрофилактика
ИС	Иммунный статус
ИТ	Иммунотерапия
ИТС	Иммунотерапевтические средства
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН	Интерферон
ЛПС	Липополисахарид
мАТ	Моноклональные антитела
ММ	Молекулярная масса
МСБ	Маннозосвязывающий белок
МНС	Большой (главный) комплекс гистосовместимости – major histocompatibility complex
ОВИД	Общий переменный иммунодефицит
ОВИН	Общая переменная иммунная недостаточность
ОИС	Оценка иммунного статуса
ПЧНТ (ГНТ)	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) немедленного типа
ПЧЗТ (ГЗТ)	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) замедленного типа
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РАГ	Реакция агглютинации
РБТЛ	Реакция бласттрансформации лимфоцитов
РИА	Радиоиммунологический анализ
РПГА	Реакция пассивной гемагглютинации
РПМЛ	Реакция подавления миграции лейкоцитов
РСК	Реакция связывания комплемента
С'	Комплемент
СД	Кластеры дифференцировки
СИ	Система иммунитета
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СКВ	Системная красная волчанка
СРБ	С-реактивный белок
ТКИД	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКР (TCR)	Т-клеточный рецептор
ФГА	Фитогемагглютинин
ФИТЦ	Флюоресцеинизотиоцианат
ФНО α (TNF α)	Фактор некроза опухоли α
ФП	Фактор переноса
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
СопА	Конконавалин А
HLA	Система человеческих лейкоцитарных антигенов (большой комплекс антигенов гистосовместимости у животных)
Ig	Имуноглобулин
TGF β	Трансформирующий ростовой фактор β
TNF β	Опухольнекротический фактор β

Введение

Успехи, достигнутые иммунологией за последние десятилетия, позволили не только решить ряд медицинских проблем, но и стимулировали интерес врачей к этой науке. Возникла клиническая иммунология как самостоятельная научная дисциплина, опирающаяся на идеи и методы общей иммунологии и имеющая свои специфические черты. Это наука о структуре и функциях системы иммунитета человека в норме и патологии, о заболеваниях, возникающих в связи с ее патологией, их диагностике, лечении и профилактике.

Адгезивные взаимодействия биомакромолекул как свободных (циркулирующих), так и клеточносвязанных служат основой развития различных феноменов иммунитета – от невосприимчивости к инфектам до гиперчувствительности к аллергенам.

Современная иммунология – это наука о межклеточных и межмакромолекулярных физиологических взаимодействиях клеток системы иммунитета между собой, с другими клетками и биоактивными агентами для поддержки гомеостаза организма и возникающей после этих взаимодействий патологии при его нарушениях.

Клиническая иммунология – это клиническая и лабораторная дисциплина, которая занимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушения иммунных механизмов, а также теми случаями, когда иммунологические манипуляции являются важной частью терапии и/или профилактики (компоненте экспертов ВОЗ, МСИО, МААКИ, 1993).

В настоящее время стало ясным, что от клеток системы иммунитета – лейкоцитов зависит, с одной стороны, – резистентность организма, а с другой – повреждение, воспаление. Их реакции определяют эффективность, норму и патологию воспалительной реакции как на инфекционные, так и неинфекционные патогены. Повышенные реакции клеток системы иммунитета – лейкоцитов – приводят к развитию гиперчувствительности: аллергии и аутоаллергии, сниженные – к недостаточности резистентности и иммунитета к патогенам, развитию инфекций, т.е. иммунодефицитных болезней, так как *нет инфекции без относительного или абсолютно иммунодефицита*.

Иммунология интенсивно развивается и новые данные накапливаются очень быстро. Поэтому, с одной стороны, необходимо регулярно, каждые 2-3 года, обновлять учебную литературу по данному предмету, с другой стороны, – ее курс должен содержать основные фундаментальные понятия на *молекулярно-генетическом* уровне, так как они необходимы будущему врачу для грамотного усвоения материала и применения современных методов иммунодиагностики, иммунотерапии, иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

На основе знаний, добытых общей иммунологией, разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Получены гибридные моноклональные антитела против биологически активных молекул: антигенов, медиаторов иммунных реакций, рецепторов, гормонов, т.е. практически любых веществ, что позволяет выявлять их количественно в организме с диагностической целью. Генно-биотехнологическими методами синтезированы цитокины (интерлейкины и др.) – медиаторы иммунных реакций, позволяющие угнетать, стимулировать и регулировать иммунный ответ при различных заболеваниях. Методы иммунотерапии применяются при всех видах патологии.

Клиническая иммунология аккумулирует достижения молекулярной биологии, генетики, биохимии, что позволяет создавать новые иммунобиотехнологические препараты. Последними достижениями явилось открытие более 30 цитокинов, многие из которых используются для диагностики и лечения различных заболеваний.

С помощью новых цитокинов, индуцирующих и регулирующих дифференцировку стволовых клеток костного мозга, в будущем потенциально возможна регенерация и восстановление любых поврежденных органов.

Испытываются новые препараты цитокинов: альнорин (рекомбинантный ФНО α), бэфнорин (рекомбинантный TNF β), арил (антагонист рецептора ИЛ-1 β), окталейкин (ИЛ-8) и др.

Моноклональные гибридные антитела – важнейший инструмент в современной медицине как для диагностики, так и для лечения многих заболеваний.

В Беларуси получены новые стабильные диагностикумы на основе моноклональных антител. Разработка новых генно-инженерных и пептидных, особенно мукозальных, вакцин против инфекционных, а также неинфекционных – аллергических и аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний – одно из самых перспективных направлений в медицине.

Иммунокорригирующая терапия и иммунореабилитация хронических заболеваний важны, потому что в основе их находится иммунопатологический процесс – иммунодефицит или аллергия. Создание эффективных иммуномодуляторов – перспективное направление в медицине как для лечения, так и для развития фарминдустрии. В России получен целый ряд высокоэффективных иммуномодуляторов-иммуностимуляторов: липоид, полиоксидоний, тактивин, миелопид и др.

Патогенез подавляющего большинства заболеваний человека обусловлен развитием различных видов иммунопатологии:

- 1) иммунодефицитных болезней – недостаточности реакций системы иммунитета с проявлением инфекций;
- 2) аллергии и псевдоаллергии – повышенной чувствительности на экзогенные вещества – аллергические болезни;
- 3) аутоаллергии («аутоиммунные» реакции) – нарушении толерантности к «своему» – аутоаллергические, «ревматологические» болезни;

- 4) нарушений репродукции и взаимоотношений «мать-плод» – синдромы невынашивания, бесплодия, гестозы и др.;
- 5) нарушении элиминации мутантных клеток – злокачественные опухоли.

Все эти виды иммунопатологии являются следствием нарушений взаимодействий клеток системы иммунитета с другими клетками или их биоактивными веществами, результатом чего служит воспаление, патологическая пролиферация или апоптоз клеток – слагаемые патологического процесса. Только иммунологическими методами можно осуществить эффективную диагностику и лечение иммунопатологических болезней.

В пособии последовательно сформулированы положения и отражены основные разделы клинической иммунологии: структура и функции системы иммунитета человека, общие и частные вопросы иммунопатологии, иммунодиагностика, иммунотерапия и иммунопрофилактика, противои инфекционный иммунитет, патология репродукции, трансплантационный иммунитет, иммунодиагностика и иммунотерапия опухолей, что и определило его структуру.

Анализируются основные виды иммунопатологии. Излагаются новейшие иммунологические методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, намечаются пути их дальнейшего совершенствования. Однако разделы по аутоаллергическим (аутоиммунным) и экзоаллергическим заболеваниям вынесены в отдельный том.

При изложении некоторых разделов мы в силу ряда причин вынуждены были ограничить свою задачу. Так, в главе, посвященной иммунотерапии, излагаются лишь ее принципы и основные средства без детализации их использования при отдельных заболеваниях. Мы учитывали то обстоятельство, что при лечении используются не только иммунотерапевтические средства и схемы их применения чрезвычайно разнообразны и индивидуальны. Врач, освоивший основные принципы иммунотерапии, сумеет найти оптимальную схему лечения для конкретного заболевания и больного.

Целью преподавания клинической иммунологии и аллергологии для студентов медицинских вузов является: формирование квалифицированного специалиста по оказанию медицинской помощи больным с заболеваниями системы иммунитета в условиях амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев медицинской службы на основе изучения достижений мировой и отечественной науки и практики в области клинической иммунологии и аллергологии.

Основными **задачами** обучения студентов медицинских вузов являются следующие:

- дать студентам полное и стойкое представление об иммунологии как дисциплине, сформировать представление о системе иммунитета как одной из важнейших систем в организме;
- рассмотреть основополагающие разделы общей и частной иммунологии и аллергологии, без которых невозможен правильный подход к пониманию патологии системы иммунитета и соответствующих заболеваний;
- обучить основным методам иммунодиагностики, оценки иммунного статуса человека, выявления иммунных нарушений и диагностики аллергии;
- дать современные представления о причинах развития и патогенезе иммунопатологии: иммунодефицитных, аутоиммунных, аллергических и других болезней системы иммунитета;
- сформировать методологические основы постановки иммунопатологического и аллергологического диагноза и выработки тактики лечения и предупреждения болезней;
- выработать представление о значимости иммунопатологических нарушений в патогенезе различных заболеваний человека и принципах иммунокоррекции;
- обучить основным методам иммунопрофилактики, иммунотерапии, иммунокоррекции и иммунореабилитации.

При изучении дисциплины проводится как теоретическая, так и практическая подготовка студентов, осуществляется контроль полученных знаний и навыков. Теоретическая подготовка включает изучение лекционного материала, учебников и учебных пособий, подготовленных сотрудниками кафедры клинической иммунологии и аллергологии ВГМУ, методических разработок практических занятий, решение ситуационных задач, организация деловых игр (фантомная терапия неотложных состояний – анафилактического шока, купирование приступа удушья, лечение астматического статуса, синдрома Лайелла и др.). Активно используется компьютерное обучение – мультимедийные пособия, электронные базы данных и др.

Практическая подготовка проводится под руководством преподавателя и включает: обучение методике сбора иммуно- и аллергопатологического анамнеза, клинический разбор больных с различными формами иммуно- и аллергопатологии, участие в работе клинических конференций, курацию больных в аллергологическом стационаре, оформление и защиту истории болезни, освоение лабораторных методов диагностики иммунодефицитных и аллергических заболеваний, клиническую интерпретацию иммунограмм и результатов лабораторного аллергологического обследования, постановку и оценку тестов с аллергенами на больных.

Контроль полученных знаний проводится в форме тестового контроля, собеседования, решения ситуационных задач, зачета за счет часов основной дисциплины.

Основными формами организации учебного процесса являются лекции, практические занятия, включающие клинические разборы и демонстрацию больных, прием в аллергологическом и иммунологическом кабинетах, а также самостоятельная работа студентов под руководством преподавателя.

Важным разделом является освоение различных методов специфической диагностики заболеваний системы иммунитета, интерпретация результатов исследований, обучение современным методам терапии, знакомство с оформлением и ведением документации больных с иммуно- и аллергопатологией в стационаре и поликлинике.

В большинстве государств мира введена врачебная специальность «врач аллерголог-иммунолог», с отдельными ее вариантами – «терапевт», «педиатр», «лаборант» в зависимости от исходной подготовки и вида деятельности.

Формула специальности:

Клиническая «аллергология и иммунология» – медицинская наука, изучающая онтогенез, макро- и микромолекулярную структуру и функции системы иммунитета человека в норме и патологии, экологические и антропогенные влияния на нее внешней среды, эпидемиологию, этиологию и патогенез заболеваний, обусловленных патологическими нарушениями в системе иммунитета, и разрабатывающая в эксперименте и клинике методы их диагностики, лечения и профилактики.

Аллергология – медицинская наука, изучающая эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинику и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний, обусловленных повышенной чувствительностью к экзогенным аллергенам, неспецифическим агентам.

Иммунология – медицинская наука, предметом изучения которой являются все виды инфекционной и неинфекционной иммунопатологии любой локализации, возникающей в генетически предрасположенном организме спонтанно или под влиянием внешних воздействий (иммунодефицитные, аутоиммунные, аллергические болезни), или индуцированные в процессе лечения (переливание крови, трансплантация органов и тканей, иммунодепрессивная терапия и т.д.).

1. СИСТЕМА ИММУНИТЕТА

Основные звенья системы иммунитета

Система иммунитета (СИ) – это совокупность клеток, органов и тканей, осуществляющих иммунные реакции (рис. 1.1). Она включает несколько самостоятельных подсистем, которые реагируют как единое целое:

1. *Лимфоидная система (лимфоциты)* – образует специфические факторы иммунитета (антитела и Т-клетки, специфичные к антигену)
2. *Естественные киллеры (ЕК)*
3. *Система гранулоцитов* включает нейтрофильные, базофильные (тучные клетки) и эозинофильные лейкоциты
4. *Система мононуклеарных фагоцитов* (моноциты, макрофаги)
5. *Гуморальные факторы неспецифического естественного иммунитета*: лизоцим, С-реактивный белок (СРБ), интерфероны, β-лизины, коллектины и др.
6. *Система комплемента*
7. *Система тромбоцитов*
8. *Дендритные клетки*

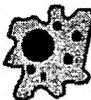
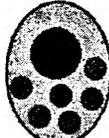
	Лимфоциты	Секреция цитокинов Носители антигенспецифических рецепторов
	Плазматические клетки	Образование антител
	Макрофаги	Представление антигенов лимфоцитам Фагоцитоз Секреция цитокинов Участие в воспалении
	Нейтрофилы	Фагоцитоз Антибактериальный естественный иммунитет Участие в воспалении и аллергии
	Эозинофилы	Противопаразитарный иммунитет Участие в аллергии
	Базофилы	Секреция медиаторов аллергии Защита слизистых оболочек
	Тучные клетки	Секреция медиаторов аллергии Защита слизистых оболочек
	Дендритные клетки	Представление антигенов лимфоцитам Секреция цитокинов

Рис. 1.1. Основные иммунитетные функции клеток

Обозначение системы иммунитета понятием «иммунная система» неточно, так как она становится иммунной, невосприимчивой после стимуляции конкретным антигеном. Лимфоидная система, хотя и образует специфические факторы иммунитета, без других систем не может осуществлять иммунитет.

Все системы, кроме лимфоидной, принимают участие в реакциях иммунитета относительно неспецифично, однако выполняют конкретные и не только иммунотетные функции. Физиологическая роль СИ не ограничивается созданием иммунитета, она участвует в регуляции метаболизма, пролиферации клеток и регенерации тканей, в поддержании физиологического гомеостаза организма. Функции СИ регулируются нервной и эндокринной системами организма. С другой стороны, клетки СИ, секретируя биологически активные вещества, влияют на функции этих систем. Кроме того, факторы естественного иммунитета могут выделяться разными клетками организма, например, С-реактивный белок – гепатоцитами, цитокины – фибробластами и клетками эпителия и т.д. Неиммунотетные функции СИ и «иммунотетные» реакции различных систем и органов недостаточно изучены, но уже ясно, что они тесно взаимосвязаны и опосредуются цитокинами.

Феномены иммунитета

Иммунология – это наука, изучающая молекулярные, макромолекулярные и клеточные реакции системы иммунитета организма на нарушения постоянства его внутренней среды.

Иммунология для медицины стала с теоретических позиций – медицинской философией врача, с практической – инструментом решения важнейших проблем:

- противоифекционный иммунитет: разработка и обоснование рациональной профилактики инфекций на базе старых и новых рекомбинантных, генно-инженерных вакцин
- противоопухолевый иммунитет: разработка новых противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток, специфических антигенов опухолей, а также цитокинов
- трансплантационный иммунитет: обоснование и разработка методов переливания крови, трансплантации органов и тканей, преодоление тканевой несовместимости
- аутоиммунные болезни: иммунодиагностика, выяснение их механизмов, иммуносупрессивная терапия
- аллергия: разработка методов диагностики и патогенетической терапии аллергических заболеваний
- иммунодефицитные болезни: диагностика и лечение
- иммунология репродукции и взаимоотношений «мать-плод»: выяснение механизмов взаимодействия «мать-плод» концепции иммуногенетического развития плода
- любые заболевания: иммунодиагностика и иммунотерапия

Методы иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунореабилитации высокоэффективны при любых заболеваниях: в терапии, хирургии, акушерстве-гинекологии, педиатрии, клинике нервных болезней, глазных и ЛОР-болезней, психиатрии.

Центральными понятиями иммунологии являются иммунитет, антитела, антигены и рецепторы.

- ◆ Антитела – белковые молекулы, иммуноглобулины, которые образуются В-лимфоцитами и специфично взаимодействуют с антигенами.
- ◆ Антигены – любые вещества, чаще белки или гликопротеиды, которые попадая в организм вызывают образование антител.
- ◆ Рецепторы – макромолекулы на клетках, связывающие различные биологически активные вещества.

Иммунитет – функция системы иммунитета (СИ), которая представлена лейкоцитами (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты), иммуноглобулинами и системой комплемента.

Понятие «иммунитет» часто ассоциируется с резистентностью к инфекции, бактериям, вирусам, простейшим, с «защитой» организма от них. Однако, существуют неиммунотетные способы защиты от инфекций как на социальном уровне (например, методы асептики, антисептики, уничтожение источников инфекции и другие противозидемические мероприятия), так и организменном (барьеры эпителия и слизистых оболочек, механизмы видовой невосприимчивости).

«Иммунитетом» нередко обозначают резистентность к инфекциям у растений и низших организмов, у которых нет такой системы иммунитета как у млекопитающих. Однако у них имеются системы неспецифической или полуспецифической, в том числе «иммунотетной», резистентности. И.И. Мечников первым описал клетки-пожиратели – фагоциты у личинок морских звезд, способные поглощать и переваривать корпускулярные чужеродные объекты, которые они могут «узнавать».

Следовательно, хотя у млекопитающих система иммунитета – наиболее сложная по строению структура, явление резистентности, в том числе к инфектам, может быть получено или без ее участия, или с помощью ее отдельных подсистем, например, фагоцитов.

- ◆ Иммунитет – это эволюционно обусловленная совокупность реакций взаимодействия между системой иммунитета и биологически активными агентами (антигенами). Эти реакции направлены на сохранение фенотипического постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма и результатом их могут быть различные феномены и реакции иммунитета. Одни из них являются полезными, защитными, другие обуславливают патологию. К первым относятся:
 - Противоифекционный иммунитет – приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным ифекционным агентам возбудителям заболеваний (микробам, вирусам).

- *Толерантность* – терпимость, неотвечаемость системы иммунитета на собственные биологически активные вещества.

Другие реакции иммунитета, патологического, «стрессового уровня» приводят к развитию патологии:

- *гиперчувствительности* – повышенной иммунной («иммунитетной») реакции на антигены-аллергены, служит причиной двух видов заболеваний: аллергических – на экзогенные аллергены (*аллергия*); аутоаллергических (аутоиммунных) – на эндогенные, собственные биомолекулы (*аутоаллергия*); при аутоаллергических (аутоиммунных) болезнях "свои" молекулы узнаются системой иммунитета как "чужие" и на них развиваются реакции; система иммунитета в норме не отвечает на "свое" и отторгает "чужое".
- *анергии*, т.е. к отсутствию реакции на инфекционные агенты (вариант толерантности) может быть причиной инфекций, обусловлена недостаточностью противоинфекционного иммунитета.

Основой реализации всех реакций иммунитета является *иммунологическая память*. Суть ее в том, что клетки системы иммунитета "помнят" о тех чужеродных веществах, с которыми они встречались и на которые реагировали. Иммунологическая память лежит в основе феноменов противоинфекционного иммунитета, толерантности и гиперчувствительности.

Реакции иммунитета всегда направлены на поддержание фенотипического гомеостаза организма и элиминацию чужеродных молекул, но сопровождаются повреждением собственных тканей организма – воспалением. Однако они не являются единственным проявлением функций СИ, для которой характерен постоянный «фоновый» уровень активности. На физиологическом уровне система иммунитета работает непрерывно, формируя новые клетки, иммуноглобулины и цитокины; ее «фоновое» физиологическое функционирование поддерживается стимуляцией постоянно персистирующими на коже и слизистых оболочках микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами). Активное взаимодействие с ними, постоянная их элиминация, предупреждение их генерализации, «надзор» за ними – залог здорового организма и показатель нормальной *элиминирующей* функции СИ.

Виды иммунитета

Существуют механизмы «неиммунитетной», *естественной неспецифической резистентности* организма. К ним относятся защита организма от внешних агентов: наружными покровами (кожа, слизистые оболочки), механическими (слущивание эпителия, движение ресничек и секретов, слизистых оболочек, чихание, кашель), физическими механизмами (барьеры), химическими веществами (бактерицидное действие соляной, молочной, жирных кислот, ряда ферментов, особенно лизоцима – мурамидазы).

Видовая невосприимчивость (конституциональный, наследственный иммунитет) – это вариант неспецифической резистентности организма, генетически обусловленный особенностями обмена веществ данного вида. Он в основном связан с отсутствием условий, необходимых для размножения возбудителя. Например, животные не болеют некоторыми болезнями человека (сифилис, гонорея, дизентерия), и, наоборот, люди невосприимчивы к возбудителю чумы собак. Данный вариант резистентности не является истинным иммунитетом, так как он не осуществляется системой иммунитета.

От неспецифической, «неиммунитетной» резистентности, следует отличать *неспецифические факторы иммунитета* или *естественный врожденный иммунитет* (innate natural immunity). Они включают клетки и гуморальные факторы.

Среди гуморальных факторов важными являются естественные, предсуществующие антитела. Такие антитела исходно имеются в организме в небольшом количестве против многих бактерий и вирусов.

Неспецифическими гуморальными факторами иммунитета служат система комплемента, С-реактивный белок, фермент лизоцим, интерфероны, цитокины и др. Клеточные факторы – это фагоциты (моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты), которые проявляют свою активность во всех тканях, полостях, могут выходить на поверхность слизистых оболочек и там выполнять защитную функцию.

Отличия врожденного иммунитета:

- существует с рождения, генетически предопределен
- антигеннеспецифичен, но может быть избирательным – только к определенным патогенам
- не усиливается при повторном контакте с патогеном
- служит триггером для индукции приобретенного иммунитета

Противоинфекционный приобретенный иммунитет (acquired immunity) – совокупность реакций системы иммунитета, направленных на удаление инфекционного агента – возбудителя заболевания.

По И.И. Мечникову (1903) биотический иммунитет – общая система явлений, благодаря которым организм может выдерживать нападение болезнетворных микробов.

Антимикробный иммунитет (Л.А. Зильбер, 1958) – совокупность наследственных и индивидуально приобретенных свойств организма, препятствующих проникновению и размножению микробов, вирусов и других патогенов и действию выделяемых ими продуктов.

По Р.В.Петрову (1987) – это способ защиты от живых тел и веществ, несущих чужеродную генетическую информацию.

Этот иммунитет зависит от специфических факторов иммунитета, которыми служат антитела – продукты В-лимфоцитов и Т-лимфоциты, имеющие специфический рецептор к антигену (ТКР – TCR).

В зависимости от вида инфекционного агента различают следующие виды противоинфекционного иммунитета:

1. *Антибактериальный*, который может быть стерильным и нестерильным. При стерильном – микроорганизмы из организма удаляются, а иммунитет сохраняется. При нестерильном – для поддержания иммунитета необходимо присутствие в организме небольшого количества микроорганизмов или их антигенов.
2. *Антитоксический* – против продуктов жизнедеятельности бактерий – токсинов.
3. *Противовирусный* – против вирусов или их антигенов.
4. *Противогрибковый* – против патогенных грибов.
5. *Противопаразитарный* – против патогенных простейших и гельминтов.

Противоинфекционный приобретенный иммунитет возникает в течение жизни в результате стимуляции клеток СИ антигенами микроорганизмов или получения готовых иммунных факторов. Поэтому он бывает естественным и искусственным, каждый из которых может быть активным и пассивным.

Естественный активный иммунитет появляется в результате контакта с возбудителем (после перенесенного заболевания или после скрытого контакта без проявления симптомов болезни).

Естественный пассивный иммунитет возникает в результате передачи от матери к плоду через плаценту (трансплацентарный) или с молоком готовых защитных факторов – лимфоцитов, антител, цитокинов и т.п.

Искусственный активный иммунитет индуцируется после введения в организм вакцин, содержащих микроорганизмы или их субстанции - антигены.

Искусственный пассивный иммунитет создается после введения в организм готовых антител или иммунных клеток. Такие антитела содержатся в сыворотке крови иммунизированных доноров или животных.

Отличия приобретенного иммунитета:

- специфичен к определенному патогену (бактерии, вирусу);
- специфичность зависит от наличия иммунных Т- и В-клеток памяти, несущих специфические рецепторы и/или от присутствующих антител;
- усиливается при повторных контактах с патогеном;
- может сопровождаться гиперчувствительностью (аллергией) к патогену;
- возникает после контакта СИ с патогеном, сопровождаясь (или нет) клиническими симптомами заболевания; может индуцироваться соответствующими вакцинами.

По реагирующим системам различают *местный и общий иммунитет*. В местном иммунитете участвуют неспецифические факторы защиты, а также секреторные иммуноглобулины, которые находятся на слизистых оболочках кишечника, бронхов, носа и т.д.

Иммунитет всегда конкретен, специфичен и направлен против определенного возбудителя заболевания, вируса, бактерии. Поэтому к одному возбудителю, например, вирусу кори, иммунитет есть, а к другому (вирусу гриппа) его нет. Эта конкретность и специфичность определяется антителами и рецепторами иммунных Т-клеток против соответствующих антигенов.

Понятие *«специфичность иммунитета»* является одним из центральных в иммунологии. Наиболее специфичными к антигену являются антитела и рецепторы лимфоцитов после многократных иммунизаций, т.е. контактов с ним. Высокая специфичность характеризуется высокой степенью сродства – *комплементарностью (аффинностью)* и сильным связыванием (*авидностью*), молекул и рецепторов.

Практически все взаимодействия между молекулами и рецепторами основаны на *адгезии* (прилипанию), в основе которой лежат нековалентные связи молекул: ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные. Сила связи молекул определяется константой их диссоциации.

На лимфоцитах присутствует большое количество различных *рецепторов* (10^9-10^{18}), среди которых всегда найдется относительно специфичный для антигена. Клетки и молекулы естественного иммунитета обладают меньшей специфичностью и разнообразием антигенсвязывающих мест (сайтов). Поэтому их обозначают как неспецифические факторы иммунитета, хотя в каждом таком связывании есть элемент специфичности.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет возникает в результате иммунного ответа на инфекцию (бактерию, вирус), после которого остается иммунологическая память.

Иммунный ответ – это частный случай реакции СИ на инфекцию, в которой участвуют все лейкоциты и гуморальные факторы естественного иммунитета. Как правило, он начинается в месте проникновения инфекции или другого антигена, характеризуется воспалительной реакцией, сопровождается образованием антител и иммунных Т-лимфоцитов, а заканчивается формированием *иммунологической памяти* к антигенам. Однако, не всегда развивается такой полный иммунный ответ; реакция на антиген может прекратиться на уровне неспецифической резистентности или неспецифического иммунитета – фагоцитоза, если она достаточно эффективна.

Клональная природа приобретенного (адаптивного) иммунитета:

- каждый Т- и В-лимфоцит экспрессирует рецепторы специфичные к одному антигену;
- разные лимфоциты экспрессируют рецепторы различной специфичности; «наивный» лимфоцит, несущий уникальный рецептор служит предшественником генетически идентичного клона клеток потомков, так как его взаимодействие с антигеном ведет к пролиферации.

В настоящее время весьма ясным, что иммунитет – сложное биологическое явление, осуществляемое в результате реакций взаимодействия лейкоцитов и гуморальных факторов. Распознавание антигенов и иммунный ответ на них зависит от их свойств и осуществляется различными путями, обычно включающими цепные реакции клеточно-молекулярных взаимодействий, конечным этапом которых служит образование антител и иммунных (антигенспецифичных) Т- и В-лимфоцитов.

Реакции системы иммунитета, направленные на неинфекционные биологически активные агенты – антигены служат феноменами неинфекционного иммунитета. В зависимости от природы этих антигенов он подразделяется на следующие виды:

1. *Аутоаллергия («аутоиммунитет»)* – реакции системы иммунитета на собственные антигены (белки, липопротеиды, гликопротеиды). Она обусловлена нарушением распознавания "своих" молекул, когда они воспринимаются системой иммунитета как "чужие" и разрушаются.
2. *Трансплантационный* иммунитет возникает при пересадке органов и тканей от донора к реципиенту, в случаях переливания крови и иммунизации лейкоцитами. Эти реакции связаны с наличием индивидуальных наборов молекул на поверхности лейкоцитов - человеческих лейкоцитарных антигенов – HLA. Набор этих молекул идентичен только у однояйцевых близнецов.
3. *Противоопухолевый* иммунитет – направлен против антигенов опухолевых клеток.
4. *Репродуктивный* иммунитет в системе "мать – плод". Это совокупность реакций матери на антигены плода, так как он отличается по ним за счет продуктов генов, полученных от отца.
5. *Антитоксический* – против ядов животных, змей, насекомых и др.

Исторические теории приобретенного иммунитета и синтеза антител

И.И. Мечников в конце XIX века считал, что иммунитет осуществляется *пожирателями бактерий – фагоцитами*. И был прав. Они действительно осуществляют важные иммунитетные реакции.

П. Эрлих, наоборот, утверждал, что иммунитет зависит от антител, так как наблюдал нейтрализацию ими бактерий. Антитела, по его мнению, являются *«боковыми цепями» клеток*. Его теория «боковых цепей»-рецепторов подтверждена современными данными о рецепторах на лимфоцитах. Хотя теории И.И. Мечникова и П. Эрлиха в свое время противопоставлялись друг другу, позже оказалось, что в каждой из них есть доля истины. В 1908 г этим ученым была присуждена Нобелевская премия за разработку теорий иммунитета.

Инструктивная, матричная теория иммунитета Ф. Гауровитца и Л. Полинга больше объясняла механизм синтеза антител. Они считали, что антитела синтезируются на основе матрицы (каркаса) антигена. Хотя это в полной мере не подтвердилось, но структура антигена в конечном итоге определяет специфичность антител, т.е. элемент матричности в косвенной форме, путем связывания с комплементарными рецепторами, присутствует.

Ф.М. Бернет в 60-х гг XX века предложил *клонально-селекционную* теорию иммунитета, по которой антиген «выбирает», стимулирует лимфоцит с соответствующим, предсуществующим рецептором к антигену, в результате чего образуются *клоны антигенспецифических лимфоцитов*. Хотя показано, что антигены, особенно корпускулярные, предварительно взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (макрофагами и др.), эта теория подтверждена многими экспериментами.

Цитокины и интерлейкины

Дифференцировка и взаимодействие клеток системы иммунитета между собой, а также с клетками других систем организма, осуществляется с помощью регуляторных молекул - цитокинов.

Цитокины – это секретируемые активированными клетками СИ, иногда эпителием, фибробластами и другими клетками, низкомолекулярные гликопротеины и пептиды, осуществляющие регуляцию взаимодействия и активацию всех звеньев самой СИ и влияющие на различные органы и ткани.

Цитокины стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Регуляторные функции цитокинов обусловлены тем, что после взаимодействия их с рецепторами клеток, возникает сигнал, который через внутриклеточную систему ферментов и медиаторов передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Продукты этих генов осуществляют регуляцию СИ.

Основные свойства цитокинов:

- появляются при запуске естественного, врожденного или специфического иммунитета чужеродными молекулами – антигенами
- активны при очень низких концентрациях (10-100 пкг/л)
- служат медиаторами и гормонами СИ, обладают аутокринной (на саму клетку-производителя), паракринной (на соседние клетки) и эндокринной (дистантное действие) активностью
- являются факторами роста и дифференцировки клеток
- образуют регуляторную цитокиновую сеть, представители которой участвуют синергично или антагонистично в иммунном ответе
- обладают полифункциональной активностью
- вызывают цепную реакцию при активации продукции отдельных цитокинов и нарастание вызываемых эффектов
- характеризуются короткодистантностью действия и способностью вызывать местные и системные иммунопатологические процессы при избыточной продукции

Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, получили название *интерлейкинов* (ИЛ) - факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Они нумеруются: ИЛ-1 – ИЛ-31, а некоторые обозначаются буквами от английских названий. Все они являются гликопротеидами с молекулярной массой (ММ) от 15 до 60 кДа. Выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами микробов и другими антигенами. С другой стороны, на лейкоцитах имеются *рецепторы*, связывающие интерлейкины и другие цитокины, стимулирующие их активацию и созревание.

По преобладающим свойствам различают цитокины:

- регуляторы воспаления – ИЛ-1 α , ИЛ-1 γ (реактивный аналог ИЛ-1), ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, PF-4 (тромбоцитарный фактор), MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления), MCP-1 (макрофагальный хемотаксический протеин), PD-GF (тромбоцитарный ростовой фактор), CSF (G, M, GM), TGF- β (трансформирующий ростовой фактор- β), хемокины
- регуляторы Т-клеточного иммунного ответа: ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-12, TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18
- регуляторы В-клеточного антигенспецифического иммунного ответа: ИЛ-4 – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИЛ-16, TGF- β
- регуляторы гемопоэза: ИЛ-3, GM-KCF, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11.
- ИЛ-1 выделяется макрофагами, эпителием является пирогеном (вызывает лихорадку), стимулирует и активирует стволовые клетки, Т и В-лимфоциты, нейтрофилы, индуцирует воспаление. Существует в двух формах - ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Рецепторы CD121 α и β могут блокироваться ИЛ-1Ra – антагонистом рецептора (высокий уровень при сепсисе).
- ИЛ-2 секретируется Т-хелперами и стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, ЕК, моноцитов. Связывается с высокоаффинным ИЛ-2-рецептором, состоящим из 3-х цепей: низкоаффинной α -55 kDa (CD25), которая появляется при активации клетки и, сбрасываясь с нее, переходит в сывороточную форму – ИЛ-2R (уровень увеличен при лимфопротиперации); β -цепь (CD122) с молекулярной массой 70 kDa (присутствует постоянно); γ -цепи (CD132), общей для ИЛ-2, 4, 7, 9, 15. Цепь α связывает ИЛ-2, β и γ , связанные с киназами, проводят сигнал в клетку. Полный рецептор для ИЛ-2 появляется после активации Т- и В-лимфоцитов.
- ИЛ-3 образуют Т-лимфоциты и стромы тимуса, он является основным гемопоэтическим фактором, стимулирует пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников гемопоэза, макрофаги, фагоцитоз. Его рецептор – CD123.
- ИЛ-4 – фактор роста В-лимфоцитов, стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, синтез антител IgE, IgG4; выделяется Т-хелперами 2-го типа и базофилами, индуцирует превращение "наивных" CD4-Т-клеток в Т-хелперы 2 типа. Рецептор – CD124 (α -цепь) и CD132 (γ).
- ИЛ-5 стимулирует созревание эозинофилов, базофилов и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, вырабатывается Т-хелперами под влиянием антигенов и тучными клетками. Рецептор – CD125.
- ИЛ-6 выделяется Т-лимфоцитами и макрофагами, стимулирует созревание В-лимфоцитов, синтез IgA, Т-клетки, продукцию печени СРБ, лихорадку. Рецептор – CD126, 130.
- ИЛ-7 активирует пролиферацию предшественников Т- и В-лимфоцитов, образуется стромальными клетками, кератиноцитами, гепатоцитами, клетками почек. Нокаут гена ИЛ-7 у мышей вызывает тяжелый комбинированный иммунодефицит.
- ИЛ-8 – хемокин секретируется Т-клетками, моноцитами, эндотелием. Активирует нейтрофилы, вызывает их направленную миграцию, адгезию, выброс ферментов и активных форм кислорода, стимулирует хемотаксис Т-лимфоцитов, дегрануляцию базофилов, адгезию макрофагов, ангиогенез.
- ИЛ-9 – фактор роста Т-лимфоцитов и базофилов, образуется при стимуляции Тх 2 антигенами и митогенами.
- ИЛ-10 – выделяется Т_H 1 и Тх 2, В-клетками, макрофагами, активированными кератиноцитами стимулирует моноциты и ЕК, тучные клетки, подавляет образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, усиливает синтез IgA, подавляет активацию Тх 1-го типа, макрофагов; имеет общность в строении с ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22.
- ИЛ-11 – вырабатывается стромальными клетками костного мозга, фибробластами, синергичен эффектам ИЛ-3 и ИЛ-4, стимулирует гемопоэз, предшественники макрофагов, образование колоний мегакариоцитами. Рецептор – CD130.
- ИЛ-12, источник - В-клетки и макрофаги, вызывает пролиферацию активированных Тх 1 созревание CD8-киллеров и естественных киллеров, усиливает действие ИЛ-2, стимулирует Т-хелперы 1-го типа и продукцию γ -интерферона, ингибирует синтез IgE. Нокаут гена ИЛ-12 вызывает дефицит Тх 1 и ИФН γ . Дефект β_2 цепи рецептора ИЛ-12 привел к тяжелой внутриклеточной бактериальной инфекции у ребенка.
- ИЛ-13 – выделяется Т-хелперами, индуцирует дифференцировку В-клеток, экспрессию CD23, секрецию IgE, IgG4, IgM, ингибирует Тх 1, выделение ИЛ-1, ФНО макрофагами. Рецептор CD132.
- ИЛ-14 – усиливает пролиферацию активированных В-клеток, ингибирует синтез иммуноглобулинов, секретируется Т-лимфоцитами.
- ИЛ-15 – выделяется Т-лимфоцитами, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, как ИЛ-2, активирует ЕК.
- ИЛ-16 – катионный гомотетрамер, состоит из 130 аминокислот, MM 14 kDa, является лигандом, хемотаксическим и активирующим фактором для CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺-эозинофилов и CD4⁺-моноцитов, стимулирует их миграцию и экспрессию ИЛ-2 - рецепторов (CD25) на лимфоцитах. Выделяется под влиянием антигена CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетками, а также эпителием бронхов и эозинофилами при действии гистамина. Он обнаружен в бронхоальвеолярной жидкости при atopической бронхиальной астме и при заболеваниях, сопровождающихся инфильтрацией тканей CD4⁺ Т-лимфоцитами. Его рецептор – CD4.
- ИЛ-17 – (mCSTLA-8), имеет 150 аминокислотных остатков; его продуцируют CD4⁺ Т-лимфоциты памяти; стимулирует выделение цитокинов эндотелием, эпителием и фибробластами.
- ИЛ-18 (interferon- γ inducing factor) состоит из 157 аминокислот, выделяют макрофаги, усиливает секрецию ИФН- γ Т-лимфоцитами и ЕК, усиливает дифференцировку Тх1.
- ИЛ-19 – продуцируется моноцитами под влиянием ЛПС (его mРНК появляется через 4 часа), 21% его аминокислот идентичны ИЛ-10, поэтому его эффекты близки ИЛ-10.
- ИЛ-20 – структурно сходен с ИЛ-10, аутокринный фактор регулирующий через Stat-3 путь участие кератиноцитов в воспалении. Его повышенная экспрессия у трансгенных мышей приводит к нарушению дифференцировки эпидермиса с летальным исходом. Развитие псориаза связывают с нарушением его продукции и рецепции кератиноцитами.
- ИЛ-21 – близок по свойствам ИЛ-2 и ИЛ-15, участвует в пролиферации и созревании ЕК, зрелых В и Т-клеток; его рецептор имеет общую субъединицу с гамма-цепью функционального рецепторного комплекса для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, относящего к I классу цитокиновых рецепторов.
- ИЛ-22 – образуется активированными Т-клетками, родственен ИЛ-10, связывается с ИЛ-22R (CRF-2-4-рецептором), относящегося к II классу семейства цитокиновых рецепторов (рецепторы ИФН- α , β , ИЛ-10 и др.). В противоположность ИЛ-10 не ингибирует выделение провоспалительных цитокинов моноцитами при их стимуляции ЛПС, но ингибирует продукцию ИЛ-4 Тх 2.
- ИЛ-25 – у мышей выделяют Тх 2, индуцирует образование ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, синтез IgE, эозинофилию.
- Фактор, ингибирующий миграцию (MIF) – сериновая протеаза, выделяют Т-лимфоциты после стимуляции антигенами, а также клетки гипопиза. Подавляет миграцию макрофагов других лейкоцитов, активирует их, аккумулирует в очаге воспаления.
- GM-KCF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, образуется лимфоцитами Т и В типа, макрофагами, другими лейкоцитами, усиливает пролиферацию предшественников гранулоцитов, макрофагов и их функции.

- **ФНО α** – (какексин) фактор некроза опухоли, выделяется активированными макрофагами, Т- и В- лимфоцитами, ЕК, нейтрофилами, стимулирует местное воспаление, а системно (в крови) – синдром септического шока, активирует и повреждает клетки, действуя на клетки гипоталамуса, вызывает лихорадку (пироген), секрецию ИЛ-1 и ИЛ-6, белков острой фазы воспаления.
- **ФНО β** (лимфотоксин) - секретируют Т- и В-лимфоциты, медиатор воспаления, повреждает клетки.
- **TGF- β** (transforming growth factor- β) – трансформирующий фактор роста β 1 – иммуносупрессор, подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию лейкоцитов, макрофагов, усиливает синтез межклеточного матрикса. Образуется Т-лимфоцитами и моноцитами.
- **Интерфероны α/β** - выделяют лимфоциты, макрофаги, фибробласты, некоторые эпителиальные клетки, обладает противовирусной и противоопухолевой активностью, стимулирует макрофаги и ЕК, модулирует экспрессию антигенов ГКГ I класса.
- **Интерферон γ** - выделяют Т-клетки и ЕК, регулирует иммунный ответ, обладает противовирусным и противоопухолевым эффектами.
- **Интерферон ω** - выделяют лейкоциты после стимуляции, составляет 10-15% всех интерферонов, обладает противовирусной и противоопухолевой активностью, изменяет экспрессию HLA-антигенов I класса; связывается с мембранами клеток, а в комплексе с интерфероном α 2 с рецепторами I типа.
- **Хемокины** – группа (более 40) цитокинов, привлекающих в очаги воспаления лейкоциты из крови. Это пептиды, состоящие из 68-76 аминокислотных остатков, часто содержат серин (С). Они выделяются лейкоцитами, фибробластами, клетками эпителия при активации цитокинами и повреждениях. Для них на клетках существуют специальные рецепторы. Хемокин – **лимфоактин** привлекает Т-лимфоциты и ЕК; ИЛ-8 – нейтрофилы; MIP-1 – макрофаги (macrophage inflammatory protein-1); RANTES (regulated upon activation, normal T expressed and secreted) – Т-лимфоциты, моноциты, эозинофилы, вырабатывается Т-лимфоцитами на 3-и и 5-е сутки после активации фибробластами, эпителием после стимуляции их ИЛ-1 или ФНО α .

Факторы роста – полипептиды с молекулярной массой 5-50 kDa, объединенные в группу трофических регуляторных субстанций, обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. Взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами клеток-мишеней.

ГН (гормон роста) – соматотропный гормон, соматотропин – полипептид, секретируемый аденогипофизом. Он содержит 191 аминокислоту и имеет молекулярную массу около 22 kD. ГН выделяется в кровь под воздействием гипоталамического соматостатина и гормон-роста-выделяющего фактора (GHRF). Время и частота выделения регулируются соматостатином, в то время, как количество выделяемого ГН регулируется GHRF. Образование IGF-I и IGF-II является гормоном роста зависимым процессом.

Стимулирует синтез белков, процессы митоза клеток и усиливает липолиз, повышая освобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, ускоряет транспорт глюкозы и способствует накоплению гликогена. При гипосекреции происходит остановка развития и потенциала роста. Гиперсекреция связана с гигантизмом и акромегалией.

Immunofunctional Human GH (иммунофункциональный гормон роста). В крови гормон роста присутствует в нескольких различных иммунореактивных изоформах. Основная изоформа является мономером ГН с м.м. 22 kDa и составляет приблизительно 50% от общего количества гормона роста в крови. Эта форма является биологически активной формой ГН. Небольшая часть ГН (приблизительно 10%) присутствует в форме 20 kDa и включает в себя различные фрагменты и агрегаты гормоны роста. Почти 40% от общего количества ГН находится в связанном с белком состоянии (GHBP). Этот белок является доменом рецептора гормона роста, образовавшегося в результате протеолиза рецептора ГН. Гормон роста реагирует с образованием димера, состоящего из двух молекул рецептора ГН и посылает сигнал трансдукции до клетки-мишени.

IGF-I, IGF-II (инсулиноподобные факторы роста I и II) – сывороточные факторы, относящиеся к семейству инсулина и известные соответственно как соматомедин С и А. Они представляют собой одноцепочечные полипептиды с м.м. 7,5 kDa, обладающие до 65% гомологии. IGF-I, IGF-II имеют соответственно 43 и 41% гомологии с инсулином. Эти факторы роста широко распространены во многих тканях и действуют через аутокринные/паракринные механизмы.

IGF принадлежат к семейству белков, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку клеток и обладающих инсулиноподобным действием. IGF-I описан как один из первых регуляторов постнатального развития.

FGF (фактор роста фибробластов) – кислая и основные формы FGF являются продуктами различных генов и имеют до 53% аминокислотных гомологий. Молекула кислой формы FGF представлена простой полипептидной цепью с м.м. 16,8 kDa. Масса молекул различных форм основной FGF колеблется от 16,8 kDa до 25 kDa. Они являются митогенами для различных клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза, поддерживают и стимулируют дифференцировку клеток различных нейрональных типов *in vivo* и *in vitro*.

EGF (эпидермальный фактор роста) – полипептид (М.М. 6 kDa). Найден в крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соке. EGF играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях он может вызывать малигнизацию клеток. EGF индуцирует протоонкогены *c-fos* и *c-myc*. Биологические эффекты иммунореактивного EGF близки к таковым трансформирующего фактора – TGF α . Важно отметить, что оба фактора связываются с одними и теми же клеточными рецепторами.

NGF (фактор роста нервных клеток) – комплекс белков, молекулы которых содержат α -, β -, γ -субъединицы. В-субъединица с м.м. 26000 является димером, состоящим из двух идентичных цепей. Данный димер – активная форма NGF, которую синтезируют все клетки в небольших количествах. Он стимулирует рост нервной ткани, главным образом холинергических нейронов головного мозга.

PDGF (тромбоцитарный фактор роста) – один из потенциальных митогенных полипептидов, содержится в сыворотке человека. Состоит из двух цепей – А и В, связанных в AA-, BB-, AB-изоформы. Источник в сыво-

2555/134

ротке крови – α -гранулы тромбоцитов, хотя макрофаги и клетки эндотелия также могут его продуцировать. С PDGF связано развитие атеросклероза, гломерулонефрита, миелофиброза и образование келоида.

Мембранные кластеры дифференцировки лейкоцитов

В процессе дифференцировки на мембранах клеток системы иммунитета появляются различные макромолекулы – маркеры, соответствующие определенной стадии развития клеточных популяций. Они получили название **CD-антигенов** (от англ. – clusters of differentiation - кластеры дифференцировки). В настоящее время таких молекул известно около 250. Все они выполняют функции рецепторов адгезионов, после взаимодействия с которыми внутрь клетки поступает сигнал и происходит ее активация, супрессия или даже апоптоз. Все CD-молекулы выявляют с помощью меченых моноклональных антител (см. «антитела»).

- **CD1 - a, b, c, d** – молекулы, подобные HLA I класса, ассоциированы с β_2 -микроглобулином, несут кортикальные тимоциты, субпопуляции В-клеток (CD1c), клетки Лангерганса, тимоциты, эндотелий (CD1d). Эти молекулы связывают и представляют Т-лимфоцитам *липидные антигены*, MM 49 кДа.
- **CD2** - маркер всех Т-клеток, имеют также большинство ЕК, известны три эпитопа молекулы, один из которых связывает эритроциты барана; эта адгезивная молекула связывается с CD58 (LFA3), LFA4, передает трансмембранные сигналы для активации Т-клеток; MM 50 кДа.
- **CD3** - несут все зрелые Т-лимфоциты, а незрелые – в цитоплазме, обеспечивает передачу сигнала от Т-клеточного антигенспецифического рецептора (ТКР) в цитоплазму, состоит из пяти полипептидных цепей (γ , δ , ϵ , η , ζ); MM - 25 кДа.
- **CD4** - маркер Т-хелперов, рецептор, связывающий gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), имеется на некоторых моноцитах, сперматозоидах, клетках глии, трансмембранный гликопротеин, участвует в распознавании антигенов, ассоциированных с молекулами HLA II класса, MM 59 кДа.
- **CD5** - имеют зрелые и незрелые Т-клетки, аутореактивные В-клетки, трансмембранный гликопротеин, член семейства рецепторов-"мусорщиков", как и CD6, является лигандом для CD72 на В-клетках, участвует в пролиферации Т-клеток, MM 67 кДа.
- **CD6** - несут зрелые Т-клетки и частично В-клетки имеют все Т-клетки и тимоциты, часть В-клеток; входит в семейство "мусорщиков", MM 120 кДа.
- **CD7** – имеют стволовые клетки и Т-клетки, ЕК (Fc μ рецептор IgM); MM 40 кДа.
- **CD8** - маркер Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов, имеют некоторые ЕК, структура адгезии, вовлекается в распознавание антигенов при участии HLA-молекул I класса, состоит из двух S-S цепей, MM 32 кДа.
- **CD9** - несут моноциты, тромбоциты, гранулоциты, В-клетки фолликулярных центров, эозинофилы, базофилы, эндотелий, MM 24 кДа.
- **CD10** - имеют незрелые В-клетки (GALLA- антиген лейкозных клеток), часть тимоцитов, гранулоцитов; Zn-металлопротеиназа, MM 100 кДа.
- **CD11a** - несут все лейкоциты, молекула цитоадгезии, α L цепь интегрина LFA-1, ассоциирована с CD18; рецептор для лигандов: CD15 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2) и CD50 (ICAM-3) молекул; отсутствует у больных с LAD-1 синдромом (синдром дефицита молекулы адгезии), MM 180 кДа.
- **CD11b** (CR3- или c3bi-рецептор) - несут моноциты, гранулоциты, ЕК; α M цепь интегрина, ассоциирована с CD18 молекулой; рецептор для лигандов: CD54 (ICAM-1), C3bi-компонента комплемента (CR3-рецептор) и фибриногена; отсутствует при LAD-1 синдроме; MM 165 кДа. В норме на 41-65% лимфоцитах (48+18%) экспрессируются CD11b молекулы. На 15-25% уровень снижается при многих воспалительных заболеваниях и иммунодефицитах.
- **CD11c** (CR4-рецептор) - имеют моноциты, гранулоциты, ЕК, активированные Т- и В-лимфоциты, α X цепь интегрина (ассоциирована с CD18, является четвертым типом рецептора (CR4) для компонентов C3bi, C3dg комплемента; его лиганды - CD54 (ICAM-1), фибриноген; MM 95/150 кДа.
- **CD13** - имеют все миелоидные, дендритные и эндотелиальные клетки, аминопептидаза N, рецептор для коронавируса, MM 150кДа.
- **CD14** - имеют моноциты-макрофаги, гранулоциты, рецептор для комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком и для PI-молекул тромбоцитов; отсутствует у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), антитела к нему могут вызвать окислительный взрыв в моноцитах, MM 55 кДа.
- **CD15** (Lewis^x) - имеют гранулоциты, слабо экспрессируют моноциты, некоторые антитела к нему подавляют фагоцитоз.
- **CD 15s** (sialyl-Lewis^x) - имеют миелоидные клетки, лиганд для CD62P (P-селектин), CD62E (E-селектин), CD62L (L-селектин), отсутствует у больных с LAD-2.
- **CD16** - ЕК, моноциты слабо, низкоаффинный Fc-рецептор для IgG, интегральный мембранный белок – Fc γ RIIIA, имеется на ЕК и макрофагах.
- **CD16b** – PI-связывающая форма, рецептор Fc γ RIIIB только на нейтрофилах ассоциирован с антигенами NA1 и NA2 нейтрофилов, отсутствует у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.
- **CD18** - имеют большинство лимфоидных и миелоидных клеток, молекула адгезии, β_2 цепь интегрина LFA, ассоциирован с α -цепью CD11 a, b, c, отсутствует при LAD-1 синдроме, MM 95 кДа.
- **CD19** (B4) - имеют пре-В и В-клетки, часть их рецепторного комплекса, вовлекается в их активацию (сигнал трансдукции, ассоциирован с CD21 (CR2); MM 95 кДа.
- **CD20** (B1) - несут все В-клетки и дендритные клетки в фолликулах, участвует в активации клеток через кальциевые каналы, MM 35 кДа.
- **CD21** (CR2 рецептор, B2) - имеют субпопуляции В-клеток, некоторые тимоциты, Т-клетки, рецептор для C3d компонента комплемента и для вируса Эпштейна-Барр, участвует в регуляции активации комплемента (RCA) наряду с CD35, CD46, CD55 и в активации В-клеток.
- **CD22** - имеется на зрелых В-лимфоцитах, молекула адгезии, член семейства сиалоадгезинов, усиливает анти-Ig индуцированную активацию В-клеток, MM 135 кДа.
- **CD23** (Fc ϵ RII-рецептор) - мембранный гликопротеин, низкоаффинный рецептор для IgE; Fc ϵ RIIA есть на субпопуляции В-клеток и клетках хронического лимфолейкоза, а Fc ϵ RIIIB-на моноцитах, эозинофилах и других В-клетках, контррецептор для CD21, MM 45-50 кДа.
- **CD24** – имеется на нейтрофилах, эозинофилах, отсутствует при пароксизмальной ночной гемоглобинурии.
- **CD25** - имеется на активированных Т- и В-лимфоцитах и макрофагах, α -цепь низкоаффинного IL2-рецептора, участвует в образовании высокоаффинного (IL2-2) рецептора после ассоциации с β -цепью (CD122) и/или γ -цепью (CD132); сбрасывается с активированных лимфоцитов, MM 55 кДа.
- **CD26** - дипептидилпептидаза IV активированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, трансмембранный гликопротеин, сериновый тип экзопептидазы, MM 120 кДа.

- **CD27** - несут зрелые и активированные Т-клетки, имеется в цитоплазме субпопуляции В-клеток, относится к семейству фактора роста нервов (ФРН)/фактора некроза опухолей (ФНО), рецептор для CD70 .
- **CD28** - экспрессируют субпопуляции Т-клеток (цитотоксические супрессорные Т-клетки), молекула является членом иммуноглобулинового суперсемейства, контр-рецептор для CD80, CD86 и B7-3, усиливает пролиферацию Т-клеток, MM 90 kDa.
- **CD29** - β1-субъединица интегрина на покоящихся и активированных лейкоцитах, на CD45RO⁺ Т-клетках, ассоциирована с CD49 (VLA - α-цепями).
- **CD30** (Ki-1) - имеется на субпопуляциях активированных лимфоцитов, клетках Риды-Штернберга, активационный антиген T_H1 и T_H2 типа, член семейства ФРН/ФНО.
- **CD32** (Fcγ RII) - имеют моноциты, гранулоциты, эозинофилы, В-клетки; среднеаффинный Fc-рецептор для IgG, MM 40 kDa.
- **CD34** - имеют все предшественники гемопоэза и эндотелий, маркер стволовых клеток, адгезин.
- **CD35** (CR1-рецептор)- есть на В-клетках, моноцитах, гранулоцитах, эритроцитах, некоторых Т-клетках, ЕК; является рецептором для C3b, C3c, C4i и iC3b компонентов комплемента, член семейства его регуляторов, MM 160 - 250.
- **CD36** - имеют тромбоциты, моноциты, предшественники эритроидных клеток, В-клетки, рецептор тромбоспондина, аффинен для коллагена I и IV типа, участвует во взаимодействии клеток с тромбоцитами; MM 90 kDa.
- **CD38** - имеют активированные Т- и В-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты, трансмембранный гликопротеин, плейотропный экзозим, усиливает пролиферацию В-клеток.
- **CD40** - имеют зрелые В-клетки, слабо экспрессированы на моноцитах, участвуют во взаимодействии с Т-клетками, связывая на них CD40L (лиганд), относятся к семейству ФРН/ФНО, отсутствуют при гипер-IgM синдроме, MM 50 kDa.
- **CD41** - присутствует на тромбоцитах, зависимый от активации рецептор для фибриногена, фактора Виллебранда, отсутствует при тромбостении Гланцмана, MM 140.
- **CD42 a, b, c** - субъединицы рецепторов адгезии тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальной соединительной ткани, отсутствуют при синдроме Бернарда-Солера.
- **CD43** - имеют все лейкоциты, кроме покоящихся В-клеток, гликозилированный белок - муцин, вовлекается в феномен "хоминга" лимфоцитов, дефектен при синдроме Вискотта-Олдрича, MM 95-115 kDa.
- **CD44R** - несут активированные Т-клетки, изоформа CD44-адгезина, вовлекается в феномен «хоминга».
- **CD45** - имеется на всех лейкоцитах, тирозинфосфатаза, участвует в передаче сигналов с TCR и BCR, существует в 5 изоформах, MM 18-220 kDa.
- **CD45RO** - есть на активированных Т-лимфоцитах, преимущественно клетках памяти, тимоцитах, мало на моноцитах и гранулоцитах, участвует в активации клетки, MM 180.
- **CD45RA** - имеют "наивные" Т-клетки, В-клетки, моноциты, гранулоциты, изоформа CD45, MM 220 kDa.
- **CD45RB, CD45RC** - изоформа CD45 на Т- и В-субпопуляциях, моноцитах.
- **CD46** – рецептор вируса кори, мембранной кофакторный белок регулятор активации комплемента, ингибитор C3 конвертазы, широко представлен на лейкоцитах и всех клетках.
- **CD47** - на лейкоцитах и эритроцитах (кроме Rh-), ассоциирован с рецептором витронектина (CD51/CD61).
- **CD48** – на лимфоцитах и моноцитах, отсутствует при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), PI-связанный белок.
- **CD49 a, b, c, d, e, f** - VLA-1, VLA-2 ... 3, 4, 5, 6 – варианты α-цепи интегринов, молекул адгезии, ассоциирован с CD29, встречаются на всех лейкоцитах.
- **CD50** (ICAM-3) - молекула межклеточной адгезии лейкоцитов 3, лиганд для LFA-1 (CD11a/CD18).
- **CD51** – адгезин, интегрин на моноцитах, тромбоцитах.
- **CD52** – на лейкоцитах, PL-белок, отсутствует при ПНГ.
- **CD53** – на всех лейкоцитах, часть комплекса трансдукции (член семейства см. CD9).
- **CD54** (ICAM-1) - адгезивный лиганд моноцитов, лимфоцитов (для CD11a/CD18), количество увеличивается при активации, рецептор для риновируса, MM 90 kDa.
- **CD55** – DAF⁺ фактор, замедляющий активацию комплемента; имеется на лейкоцитах, эритроцитах, отсутствует при ПНГ.
- **CD56** – N-CAM-адгезин на ЕК, некоторых Т-клетках.
- **CD57** – адгезин на ЕК, Т-, В-клетках.
- **CD58** (LFA-3) - лиганд CD2 (LFA-2) на лейкоцитах, эритроцитах.
- **CD61** – интегрин β3, GPIIb тромбоцитов, ассоциирован с GPIIb (CD41) с CD51 на эндотелии, образует с ними рецептор для витронектина.
- **CD62P**-тромбоцитарные, CD62E (ELAM-1)-эндотелиальные, CD62L (LECAM) - лимфо- и лейкоцитарные адгезивные молекулы-селектины, участвуют в адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, MM 75-150 kDa.
- **CD64** (Fcγ R1) - высокоаффинный рецептор для IgG на моноцитах, активированных гранулоцитах, MM 75 kDa.
- **CD66 a, b, c, d, e** - молекулы адгезии на гранулоцитах, связывают бактерии, в частности CD66c связывает фимбрию E.coli, отсутствуют при пароксизмальной ночной гемоглобинурии;
- **CD69** - гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток, MM 28-34 kDa.
- **CD71** - рецептор трансферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах, MM 95/190 kDa.
- **CD72** - имеют предшественники и зрелые В-клетки, член Ca⁺⁺-зависимого (С-тип) суперсемейства лектинов, лиганд для CD5.
- **CD74** - инвариантная цепь, ассоциированная с II классом антигенов гистосовместимости, участвует в экспрессии последних на моноцитах-макрофагах.
- **CD80** – B7, BB1-лиганд CD28, CTLA-4 гликопротеин, проводник сигнала ко-стимуляции, имеется на активированных Т- и В-лимфоцитах.
- **CD86** – трансмембранный гликопротеин, структурно близок CD80, корецептор CD28, имеется на фолликулярных и активированных В-клетках и моноцитах.
- **CD88** – рецептор для C5a-комплемента, имеется на гранулоцитах, моноцитах, мышечных клетках.
- **CD89** (FcαR) Fc - рецептор для IgA на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, субпопуляциях Т- и В-клеток, триггер фагоцитоза и респираторного взрыва, MM 55-70 kDa.
- **CD91** - рецептор липопротеинов низкой плотности на моноцитах, α2- макроглобулина, состоит из α и β цепей, MM 85/515 kDa.
- **CD95** (Fas) - имеется на субпопуляциях тимоцитов, активированных Т-, В-клетках, член семейства ФРН, тип 1 интегральных мембранных белков (см. CD27, 30, 40, 120a), рецептор ФНО; Fas1В-антитела, индуцируют апоптоз (клеточную смерть), Fas19-антитела ингибируют его, MM 42 kDa.
- **CD96** – имеют активированные Т-клетки в поздней фазе, ЕК, MM 160 kDa.
- **CD102** – гликопротеин, адгезин, контр-рецептор для LFA-1 (CD11a/CD18) на моноцитах, лимфоцитах, эндотелии.
- **CD106** – VCAM-1 гликопротеин на моноцитах, активированном эндотелии, связывается с интегринами (CD49, NLA-4 и др.).

Группа цитокиновых рецепторов

- **CD114** – на гранулоцитах, моноцитах рецептор для гранулоцит-колониестимулирующего фактора, фибронектин III типа.
- **CD115** – 1-й рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (M-KCF) тирозинкиназа, участвует в пролиферации моноцитов-макрофагов, MM 150 kDa.
- **CD116** – рецептор семейства гемопозитических цитокинов, α-цепь рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-KCF-рецептор), высокоаффинен, если связан с β-цепью; экспрессирован на моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах, эндотелии, клетках предшественниках, MM 75-85 kDa.
- **CD117** – рецептор фактора стволовых клеток, обладает тирозинкиназной активностью, выражен на предшественниках остеокластов, тучных клетках, CD34⁺-предшественниках кроветворения.
- **CD118** – рецептор α/β интерферонов.
- **CD119** – рецептор γ-интерферона, 1-й тип интегрального мембранного протеина на макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, эпителии, эндотелии, MM 90 kDa.
- **CD120a** – 1-й тип рецептора для ФНОα и ФНОβ на многих тканях, включая лейкоциты, 1-й тип интегрального мембранного протеина, член семейства ФРН/ФНО рецепторов (см. CD27, CD30, CD40, CD95), MM 55 kDa; высокий уровень рецептора ФНО-p55 указывает на системное воспаление и сепсис.
- **CD120b** – 2-й тип рецептора ФНОα и ФНОβ на всех лейкоцитах и многих тканях.
- **CD121a** – 1-й тип рецептора для интерлейкина – 1α/1β на Т-клетках, фибробластах, эндотелии, MM 80 kDa.
- **CD121b** – высокоаффинный 2-й тип рецептора для ИЛ-1α и ИЛ-1β на Т-клетках, моноцитах, некоторых В-клетках, MM 68 kDa.
- **CD122** – β-цепь рецептора для ИЛ-2, при ассоциации с α-цепью (CD25) образует высокоаффинный ИЛ-2-рецептор, член семейства цитокиновых рецепторов, имеется на активированных Т-клетках, моноцитах, ЕК, MM 75 kDa.
- **CD123** – α-цепь рецептора для ИЛ-3 (существует β-цепь) на гемопозитических клетках, нейтрофилах, моноцитах, базофилах, эозинофилах, MM 70 kDa.
- **CD124** – рецептор для ИЛ-4 на зрелых Т- и В-клетках, гемопозитических предшественниках, эндотелии и фибробластах, MM 140 kDa.
- **CD125** – α-цепь рецептора для ИЛ-5 на эозинофилах и базофилах, полный рецептор включает еще β-цепь, такую же как в рецепторе ГМ-KCF (CD116) и рецепторе ИЛ3 (CD123).
- **CD126** – рецептор для ИЛ-6 на активированных В-клетках, плазматических клетках, выражен слабо на лейкоцитах, эпителии и фибробластах, MM 80 kDa.
- **CD127** – рецептор ИЛ-7 на предшественниках лимфоидных клетках Т- и В-типа, зрелых Т-клетках, моноцитах, MM 75 kDa.
- **CD128** – рецепторы для ИЛ-8 высоко- и низкоаффинные, есть на части Т-клеток, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах, кератиноцитах, MM 58-67 kDa.
- **CD129** – рецептор для ИЛ-9
- **CD130** – общая β-цепь ИЛ-6, ИЛ-11 на активированных В-лимфоцитах и плазмоцитах.
- **CD131** – ИЛ-3R общая β-цепь, на лейкоцитах Т- и В-клетках связывает факторы роста.
- **CD132** – γ-цепь ИЛ-2 рецептора.
- **CD134** – на активированных Т-клетках, лиганд для gp34.
- **CD135** – на CD34 клетках, рецептор тирозинкиназы.
- **CD138** – на плазматических клетках, лиганд для коллагена I типа.
- **CD141** – на миелоидных и других клетках, рецептор регуляции коагуляции – тромбомодулин.
- **CD143** – на эндотелии и эпителии, пептидил-пептидаза ACE ангиотезин, превращающий фермент.
- **CD144** – на эндотелии, молекула адгезии, VE-кадхерин.
- **CD146** – на эндотелии фолликулярных ДК, хоминг-активированных Т-клеток.
- **CD150** – на Т- и В-клетках, маркер активации, сигнальная молекула SLAM.
- **CD152** – на Т-клетках, негативная регуляция, костимулирующий лиганд CD80, 86, CTLA-4.
- **CD153** – на Т-клетках, костимулирующая молекула для Т-клеток, лиганд для CD30.
- **CD155** – рецептор полиовируса (PVR).
- **CD158a** – на Т-клетках, ингибция цитотоксичности класс I специфического NK-рецептора.
- **CD161** – на NK-клетках, регуляция цитотоксичности ЕК, NKRP-1A.
- **CD162** – на моноцитах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, молекула адгезии – «роллинга» лейкоцитов, Р-селектин, лиганд-1.
- **CD166** – на NK-клетках, тромбоцитах, активированных Т- и В-клетках, эозинофилах, фибробластах, эндотелии, молекула адгезии, лиганд для CD6, ALCAM.
- **CD169** – сиалоадгезин.
- **CD173** – молекула группы крови Н тип 2.
- **CD183** – хемокиновые рецепторы. CXCR3; GPR9; CKR-L2; IP10-R; Mig-R.
- **CD204** – рецептор-мусорщик R макрофагов.
- **CD205** – (DEC205) – рецептор дендритных клеток.
- **CD206** – маннозный рецептор.
- **CD210** – рецептор ИЛ-10.
- **CD212** – рецептор ИЛ-12.
- **CD213a1** – рецептор ИЛ-13 альфа 1.
- **CD213a2** – ИЛ-13 альфа 2.
- **CDw217** – рецептор ИЛ-17 R.
- **CD220** – рецептор инсулина.
- **CD228** – меланотрансферрин.
- **CD230** – прион.
- **CD231** – TM4SF2; A15; TALLA-1; MXS1; CCG-B7; TALLA.
- **CD234** – гликопротеин, антиген Даффи.
- **CD235a** – гликофорин А.
- **CD235b** – гликофорин В.
- **CD241** – Rh антиген.
- **CD242** – ICAM-4.

Примечание: не указаны слабоизученные CD-молекулы.

Адгезины и адгезинология

Прямой контакт и взаимодействие клеток между собой осуществляется посредством большой группы макромолекул рецепторов, получивших общее название *адгезинов*, потому что основой их реагирования служат прилипание за счет физико-химических взаимодействий (вандерваальсовские силы, водородные, электростатические связи и др.).

Эти молекулы делятся на несколько суперсемейств: 1) молекулы иммуноглобулинового суперсемейства; 2) селектины; 3) интегрины; 4) прочие молекулы.

Суперсемейство иммуноглобулинов объединяет в настоящее время более 70 типов сходно устроенных молекул. Считается, что в ходе эволюции все они образовались посредством генетических перестроек (дупликаций, делеций) из одной или нескольких молекул, близких по строению.

В это семейство входят собственно иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы, антигены МНС-главного комплекса гистосовместимости, многие CD-антигены (CD2-CD4, CD8), адгезины клеток иммунной системы: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50), NCAM (CD56), LFA-3 (CD58), VCAM – Vascular Cell Adhesion Molecules (CD106).

Молекулы иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), включенные в это суперсемейство, служат антителами, выполняют важнейшие функции в иммунитете; Т-клеточные рецепторы определяют взаимодействие этих клеток с антигенами, а МНС-молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов у животных или HLA-системы у человека участвуют в распознавании антигенов и запуске специфического иммунного ответа на пептидные антигены.

Основным критерием включения молекул в это суперсемейство является их доменное строение, сходное со строением молекулы иммуноглобулина. Трехмерный «каркас» этих молекул является весьма схожим. Он устойчив к воздействию протеолитических ферментов. Однако, несмотря на общую модель построения, наличие «боковых радикалов», состоящих из отдельных аминокислот, обеспечивает большое разнообразие взаимодействия. Роль молекул ICAM (Intercellular Adhesion Molecules) состоит в обеспечении неспецифической адгезии между различными клетками и сопутствующей их стимуляции (костимуляции). Молекулы ICAM широко представлены на лейкоцитах и эндотелии сосудов и эпителии (см. CD кластеры). Они участвуют в воспалении, в миграции лейкоцитов через стенки сосудов, в активации Т- и В-лимфоцитов. Связываются интегринами – CD11a/18 (LFA-1).

Селектины представляют небольшое семейство лектинов, в которое входят три основных типа молекул: Е-селектин (на активированном эндотелии - CD62E), L-селектин (CD62L - на лейкоцитах) и Р-селектин (CD-62P - на активированных тромбоцитах и эндотелии). В отличие от других адгезинов, которые взаимодействуют с белками, селектины связываются с гликопротеидами, содержащими остатки маннозы и фукозы, имеющимися на эндотелии (качание, прокатывание). Это взаимодействие определяет «роллинг-эффект» лейкоцитов – начальный этап их миграции через эндотелий. Селектины состоят из трех различных типов доменов. N-концевой домен отвечает за связывание селектина с соответствующим лигандом. В этом взаимодействии участвуют ионы кальция. Второй домен по строению сходен с белками-факторами роста (в частности – с фактором роста эпидермиса). Структура третьего домена напоминает некоторые белки, регулирующие активность комплемента. Посредством четвертого трансмембранного участка-домена селектины связаны с мембраной клетки.

L-селектин лимфоцитов обеспечивает их начальное взаимодействие с высоким эндотелием в лимфоузлах, заканчивающееся миграцией через стенку вены.

Интегрины являются главными молекулами, опосредующими взаимодействие клеток с межклеточным веществом. Они связывают цитоскелет клеток с компонентами межклеточного матрикса. Помимо этого, они вовлекаются и в межклеточные взаимодействия. Интегрины представляют семейство рецепторов, состоящих из двух субъединиц – альфа и бета, которые могут по-разному комбинироваться друг с другом. Бета-субъединицы обладают 30-50% гомологией аминокислотной последовательности между собой. Альфа-субъединицы являются различными. На своем N-конце они имеют 3-4 участка для связывания двухвалентных катионов (в первую очередь магния).

Исходно интегрины классифицировали на три подсемейства по бета-субъединице – бета-1-молекулы (VLA – very late adhesion molecules – молекулы поздней адгезии, CD49); бета-2-молекулы (лейкоцитарные молекулы адгезии – лейкоциты – CD18, CD11a,b,c) и бета-3-рецепторы (цитoadгезины – CD61). Основная функция интегринов – образование связи между цитоскелетом и компонентами межклеточного вещества. Большинство интегринов распознают одновременно несколько молекул: ламинин, коллаген, фибронектин, витронектин. Это, например, рецептор к витронектину – CD51/CD61. Другие – реагируют только с одним типом молекул, например, VLA-5 с фибронектином, а VLA-6 и 7 с ламинином.

Из остальных адгезинов наибольшее значение имеют селектиноподобный пептидогликан CD44, который определяет хоминг, т.е. сродство циркулирующих лимфоцитов к лимфоидным органам. Эти молекулы реагируют с гиалуронатами эндотелия посткапиллярных венул. Они широко представлены на поверхности многих клеток СИ, эпителия, глиальных клетках. Основная форма CD44 связывается с гиалуроновой кислотой, другие взаимодействуют с фибронектином, ламинином и коллагеном.

Все адгезины играют ключевую роль как в проникновении клеток СИ в ткани, так и во взаимодействии с клетками-мишенями.

Миграция лейкоцитов в норме и при воспалительных процессах протекает в несколько этапов. В ранние стадии лейкоциты и эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности соответствующие селектины, что приводит к слабому исходному взаимодействию. Каждый селектин распознает и связывается с углевод-

ными остатками этих типов клеток. Это приводит к оседанию необходимых клеточных субпопуляций в очаге. Выделение факторов, активирующих адгезию (IL-8 и других факторов, угнетающих миграцию), ведет к активации синтеза интегринов в лейкоцитах и экспрессии их на мембране. Лейкоцитарные интегрины связываются со своими «партнерами по межклеточному взаимодействию» – молекулами группы ICAM. После прочного связывания происходит миграция лейкоцитов сквозь стенку сосудов в ткани и далее в очаг воспаления (см. «Воспаление»).

Все феномены в иммунологии осуществляются на принципе адгезии молекул. Кроме того, существует большое количество свободно циркулирующих и клеточно-связанных молекул и макромолекул, главным принципом взаимодействия которых является адгезия, основанная на определенном взаимном средстве – специфичности и «узнавании», например, «фермент-субстрат». Этот принцип заложен во взаимодействии свободных макромолекул и рецепторов клеток системы врожденного иммунитета с патогенами (см. ниже). Он же является основным как при формировании, так и при реализации реакций приобретенного иммунитета. Взаимодействие антигена и антитела – это феномен адгезии двух молекул. В широком плане – адгезия – эволюционно древний и универсальный механизм взаимодействия биомолекул живых систем. Ее следствием служит или прямая активация клетки через проводниковые сигналы, или образование свободных комплексов, способных вызывать подобную активацию с пролиферацией и секрецией новых молекул – цитокинов. Изучение таких супермакромолекулярных адгезивных взаимодействий выходит за рамки иммунологии, генетики и биохимии и других наук и служит предметом – *адгезиологии* – учения об адгезинах.

2. СИСТЕМА ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Гуморальные факторы врожденного иммунитета

В естественном иммунитете против микроорганизмов активно участвуют белки острой (ранней) фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид, альфа₂-макроглобулин, фибриноген, β-лизины, интерфероны, система комплемента, лизоцим и др.

Лизоцим (мурамидаза М.М. 13-18 кД) – катализирует гидролиз гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамин в пептидогликане клеточной стенки бактерий, что приводит к их лизису. Наиболее чувствительны к нему грам-положительные бактерии. Впервые обнаружен в 1922 г. А.Флемингом в белке куриного яйца. В лейкоцитах, особенно макрофагах, имеется 10 г/кг, в плазме крови – 2,7-9 мг/л, в молоке – 0,04 г/л, в слезной жидкости – 7 г/кг, слюне – 0,2 г/кг лизоцима. Он имеется в слизи, мокроте, во внутренних органах, селезенке, легких, почках и др. В значительном количестве содержится в репе, хрене, редьке, капусте и других растениях.

Обнаружен в бактериях и бактериофагах. В кислой среде устойчив к нагреванию (до 80°C), к трипсину и папаину. Количество определяют по лизису чувствительных к нему *Micrococcus lysodeicticus*, что имеет значение для диагностики инфекционных заболеваний, обусловленных его недостаточностью.

Препарат лизоцима для лечения гнойно-бактериальных заболеваний получают из белка куриных яиц. Он усиливает действие антибиотиков, особенно пенициллина; применяют местно (конъюнктивиты, риниты, гаймориты и др.) и внутримышечно.

Бета-лизины – катионные сывороточные белки (М.М. 6 кДа), термостабильны, обладают бактерицидной активностью к аэробным спорообразующим бактериям *B. subtilis* и *B. anthracis* (бациллы сибирской язвы). Образуются протромбоцитами. Их уровень в сыворотке крови определяют по лизису или задержке роста чувствительной к ним *B. subtilis*.

Пентраксины. С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный Р-компонент амилоида имеют циклическую пентамерную структуру. СРБ (ММ 110-115 кДа) получил название из-за связывания с С-полисахаридами клеточной стенки пневмококков. Синтезируется гепатоцитами и макрофагами под влиянием ИЛ-1, 6, ФНОα; связывается рецепторами нейтрофилов макрофагов и Т-лимфоцитов и активирует их. Действие СРБ на бактерии напоминает действие антител. СРБ состоит из пяти полипептидных цепей, образующих замкнутый пентамер (пентраксин). При участии ионов кальция он специфично связывается с бактериями и грибами, если в их мембране есть незкранированный фосфорилхолин, фосфатидилхолин, галактаны. Образовавшийся комплекс активирует комплемент (см. ниже) по классическому пути подобно комплексу антиген-антитело. В результате микробы или лизируются, или опсонизируются за счет активации и появления на их поверхности компонентов комплемента (С3b и др.), что способствует фагоцитозу, так как на фагоцитах есть рецепторы для этих компонентов комплемента.

В норме в крови содержится <10 мг/л СРБ. Повышение его уровня указывает на наличие воспалительного процесса. Его определяют в реакции преципитации: к сыворотке крови больного добавляют антисыворотку против СРБ и по количеству преципитата оценивают уровень СРБ.

Фибронектин (холодовой нерастворимый глобулин) – адгезин. Синтезируется макрофагами, связывается с бактериями, коллагеном и другими клеточными и бесклеточными структурами, а также с фибрином и гепарином. Опсонизирует бактерии, обеспечивая их адгезию к лейкоцитам, на которых имеются интегрин (CD29/CD49). При инфекциях уровень фибронектина в крови падает.

α₂-Макроглобулин может опсонировать практически все бактерии, а также ингибирует ферменты, так как в его молекуле имеются мотивы для связывания многих веществ. В дальнейшем его комплекс с патогеном в присутствии кальция связывается с рецептором CD91, имеющимся на макрофагах и других лейкоцитах, что усиливает фагоцитоз и развитие иммунного ответа в 100-500 раз.

Интерфероны – гетерогенная группа белковых молекул. Известно 4 типа интерферонов – альфа-интерферон, омега-интерферон (лейкоцитарный), бета-интерферон (фибробластный), гамма-интерферон – иммунный (Т-клеточный). Альфа-интерферон и омега-интерферон обладают противовирусным и антипролиферативным, противоопухолевым действием. Бета-интерферон усиливает экспрессию HLA-антигенов на клетках, активирует естественные клетки-киллеры (ЕК) и фагоциты.

Гамма-интерферон усиливает противовирусное и антипролиферативное действие предыдущих. Кроме того, он является важнейшим иммунорегулятором. В основном его продуцируют Т-хелперы. Гамма-интерферон усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз.

Интерфероны не лизируют вирусы, но блокируют их репликацию в клетках. Они вырабатываются клетками, инфицированными вирусом, а также после их стимуляции веществами-интерферогенами или вакцинами. Интерфероны видоспецифичны: человеческие не влияют на инфекции животных и наоборот. При стимуляции лейкоцитов вирусными и другими антигенами они выделяются в значительном количестве. Интерфероны препараты применяют для лечения гепатитов, опухолей и других заболеваний.

Коллектины – семейство коллагеноподобных белков, связывающих углеводы бактерий, опсонизирующие их. Ra – реактивный фактор (RaRF М.М. 30-40 кДа) и маннозосвязывающий белок (лектин) (МСБ – MBR, ММ – 28-31 кДа) обнаружены в сыворотке крови. RaRF лизирует без антител и комплемента грамотрицательные бактерии, имеющие Ra-тип липополисахарида.

МСБ в присутствии Ca^{++} связывает остатки маннозы и N-ацетил-глюкозамин дрожжей или липополисахарид грамотрицательных бактерий, опсонировав их, усиливает фагоцитоз, может запускать классический лектиновый путь активации комплемента (см. ниже). МСБ образует в крови комплексы с сериновой протеиназой и в таком виде связывается с CD 91 и CR1 рецепторами клеток. В сыворотке крови содержится 0-870 мкг/л МСБ.

К семейству коллектинов относятся *сурфактантные протеины* легких SPA и SPD, которые могут опсонировать микробы. Присутствуют в альвеолах легких, слизистой оболочке желудка и внутреннего уха. За счет наличия у них С-лектиновых доменов обеспечивается специфическое взаимодействие со свободными углеводными и липидными антигенами и аллергенами, а также присутствующими на поверхности вирусов, бактерий, грибов, которые они опсонировывают. После этого сурфактанты связываются с соответствующими рецепторами (CD91 и др.) на макрофагах и дендритных клетках, обеспечивая поглощение и процессинг антигенов для иммунного ответа.

Интерлектин (hIntL) – специфичен к галактофуранозидовым остаткам, опсонировывает микробы, несущие арабиногалактан (стрептококки, микобактерии, лейшмании).

Фиколины – олигомерные белки сыворотки крови, специфично связывающие N-ацетилглюкозамин бактерий. L-фиколин/P35, M-фиколин и H-фиколин, опсонировав сальмонеллы и другие бактерии, активируют комплемент и усиливают фагоцитоз.

Следовательно, все гуморальные факторы врожденного иммунитета специфично взаимодействуют с определенными структурами микробов (бактерий, вирусов, простейших), а образовавшиеся комплексы или непосредственно связываются с рецепторами клеток СИ (АПК) и стимулируют их, или дополнительно активируют компоненты системы комплемента по классическому или лектиновому (см. ниже) пути, которые могут лизировать патогены и стимулировать фагоцитоз.

Антимикробные пептиды лейкоцитов и эпителия способны убивать бактерии. Пептиды (PR-39, индолицедин, гистатин, протегрины) участвуют в естественном иммунитете. Обнаружено три семейства пептидо-антибиотиков – *дефензины*, *кателицидины* и *гистатины*. Дефензины подразделяются на α и β группы, являются одноцепочными катионными белками (м.м. 3-4,5 кДа). Имеются в азурофильных гранулах нейтрофилов, лизируют грамположительные и грамотрицательные бактерии. β -дефензины эпителия слизистой оболочки носа нейтрализуют риновирусы, вызывающие ринит.

Альфа-дефензины HNP 1-4 азурофильных гранул нейтрофилов служат их специфическими клеточными маркерами. В нормальной плазме присутствует очень низкий уровень HNP (от неопределяемых величин до 50-100 нг/мл), однако в условиях сепсиса содержание HNP может возрасти до 10 мг/мл.

Постоянно экспрессируется бета-дефензин 1 (hBD-1), а бета-дефензин-2 (hBD-2) индуцируется патогенами.

Кателицидины – антимикробные белки (hCAP18, LL37 и др.), обнаружены в пероксидазоотрицательных гранулах нейтрофилов. hCAP18 (18 кДа) также присутствует в субпопуляциях лимфоцитов и моноцитов, в эпителии (рта, языка, пищевода, шейки матки и влагалища, альвеолярном), кератиноцитах.

Недостаточность LL37 в слюне коррелирует с периодонтитом у пациентов с болезнью Kostmann. Он служит хемотаксическим агентом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Нормальный уровень LL37 в плазме составляет 1,2-1,8 мг/мл, а при инфекционных заболеваниях он повышается.

Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (BPI) синтезируется полиморфонуклеарными лейкоцитами. Он связывается с бактериальными ЛПС и вызывает гибель грамотрицательных бактерий. В плазме новорожденных и у детей старшего возраста с сепсисом, а также у взрослых с бактериемией или пневмонией уровень BPI значительно повышен. BPI защищает желудочно-кишечный тракт и усиливает активность антибиотиков.

Элафин (SCALP или эластаза-специфический ингибитор, ESI) ингибирует лейкоцитарную эластазу и протеиназу-3, синтезируется в различных видах эпителия, обладает антимикробной активностью против грамположительных и грам-отрицательных бактерий. В сыворотке/плазме крови в норме содержится около 10-50 нг/мл элафина. Во время псориаза наблюдается 10-ти кратное увеличение концентрации пре-элафина.

Белок, связывающий липополисахариды (LBP) М.М. 58 кДа, продуцируют гепатоциты и энтероциты, прочно связывается с ЛПС и переносит его на CD14 мононуклеарных фагоцитов, что увеличивает активность клеток к ЛПС в 100-1000 раз. Содержание LBP в сыворотке крови возрастает при системном воспалительном синдроме, сепсисе, травмах. Он может быть маркером при диагностике острофазовых состояний, сепсиса.

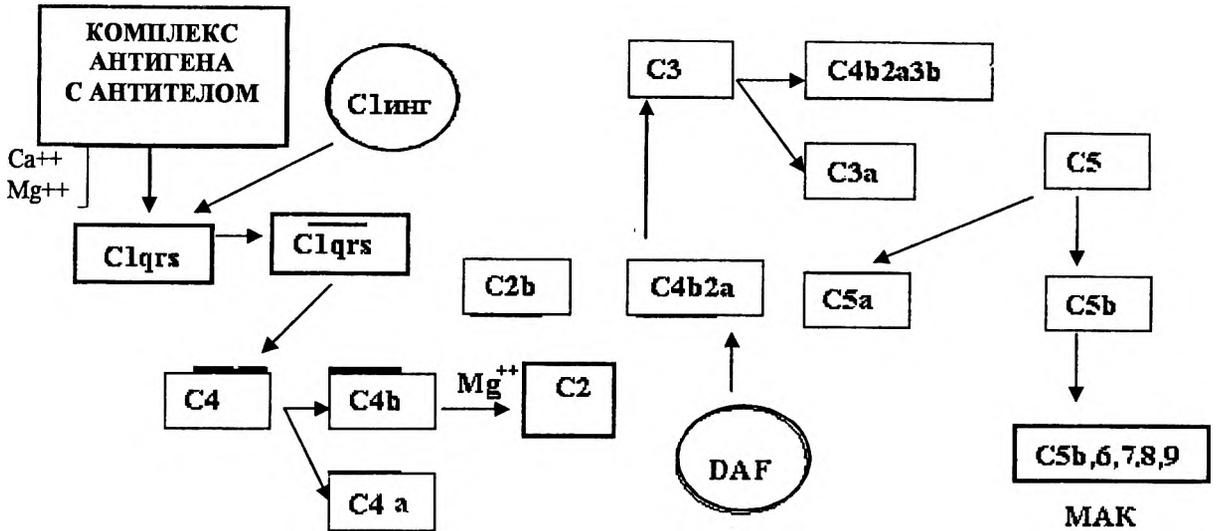
Комплемент

Комплементом (complement – дополнять) называют сложную систему белков (более 30) сыворотки крови, многие из которых являются проферментами. Основные компоненты системы комплемента обозначаются буквой С с соответствующим номером (C1, C2, C3 и т.д.) Они образуются в печени и секретируются макрофагами. Активация системы комплемента протекает *классическим*, *лектиновым* и *альтернативным* путями в виде каскадной цепной реакции, управляемой семью регуляторными белками. При этом каждый предыдущий компонент каскада активирует последующий за счет ферментативного расщепления. Продукты расщепления обозначают дополнительно малыми буквами «а» (меньший), «б» (большой, кроме C2b). Активированные компоненты комплемента обозначаются сверху чертой, например C1.

Естественные ингибиторы тормозят активацию C1q компонента (ингибитор C1q) и C1 ингибитор (C1 Инг).

Классический путь активации запускается комплексом антиген-антитело в присутствии катионов Ca и Mg обычно на поверхности клетки-мишени (микроб покрыт антителами). Кроме того, активаторами этого пути могут быть липид А липополисахаридов и пептидогликаны бактерий, РНК-вирусы, СРБ, эндотоксин менингококка, микоплазмы, белок А стафилококка. Комплекс антиген-антитело связывается с C1q, который относится к семейству коллектинов (кальций-зависимых лектинов). Места связывания открываются после взаимодействия антитела с антигеном. Они находятся в C_μ4-домене Fc фрагмента IgM и C_γ2-домене IgG. Связанный с одним из них C1q активирует C1r и C1s – протеиназы.

Регулятором этого этапа является C1 Инг (ингибитор C1s сериновой протеазы). Его дефицит ведет к спонтанной активации комплемента, проявляющейся наследственным ангионевротическим отеком. Активированная протеаза C1s расщепляет C4 на C4a и C4b (рис. 2.1). C4a является анафилатоксином; C4b присоединяется либо к комплексу C1, либо к поверхности клетки-мишени. Далее, в присутствии ионов Mg⁺⁺, к нему присоединяется C2.



C3a и C5a - анафилатоксины
C4b2a - конвертаза классического пути

Рис. 2.1. Классический путь активации комплемента

В свою очередь, C2 расщепляется на C2a и C2b предыдущим C1 компонентом. C2a остается связанным с C4b. Комплекс C4b2a получил название C3-конвертаза классического пути активации комплемента. Конвертаза расщепляет C3 компонент на C3a (анафилатоксин) и C3b. Этот момент является центральным в активации комплемента, так как C3b связывается с клеточной мембраной бактерий и усиливает образование новых C3b (усиливающая петля). Связывание C3b с мембраной чужеродной (бактерии и др.) клетки препятствует его расщеплению фактором, ускоряющим диссоциацию (DAF – decay accelerating factor – CD55). В норме в крови наблюдается постоянная самопроизвольная активация C3b, которую обычно инактивирует DAF (CD55). Однако накопившийся, избыточный C3b присоединяется к C2a, образуя C5-конвертазу (C4b2a3b). Этот макромолекулярный комплекс активирует компонент C5. Он распадается на C5a (анафилатоксин) и C5b. Фрагмент C5b связывает C6 и C7. Комплекс C5bC6C7 связывается с мембраной и присоединяет C8, а затем C9 компоненты. Агрегат C5b, C6-C9 получил название мембраноатакующего комплекса (МАК). В механизме его литического действия много общего с перфорином. МАК встраивается в мембрану клетки-мишени за счет гидрофобных взаимодействий, образуя трансмембранный канал диаметром 10 нм. Через него в клетку поступают ионы натрия и вода, а выходят ионы калия, что приводит к набуханию клетки и лизису. Однако, если комплекс C5bC7 не связался с мембраной, то он может присоединить липопротеид низкой плотности или регуляторный S-белок (витронектин), после чего уже не способен связываться и лизировать клетки.

Лектиновый путь активации (без антител) запускают коллектины, маннозосвязывающий белок, когда связывается с манновыми остатками на бактериях. Последующие стадии аналогичны классическому пути.

Альтернативный путь активации комплемента (рис. 2.2) является неспецифическим. Он запускается полисахаридной частью липополисахаридов клеточной стенки бактерий (эндотоксинами), агрегированными иммуноглобулинами, лекарственными препаратами и т.д. Они стимулируют распад C3 на C3a и C3b.

Факторы H и I контролируют этот процесс, частично расщепля образовавшиеся C3b. Появившийся в избытке C3b-компонент в присутствии ионов магния связывается с фактором В сыворотки (неактивная сериновая протеаза). На комплекс C3bВ действует фактор D – активная сывороточная протеаза. Она расщепляет фактор В на Va и Vb. Появившийся комплекс C3bVb представляет собой C3-конвертазу альтернативного пути активации, которая усиливает расщепление C3 (усиливающая петля). В норме она неустойчива, но стабилизируется белком-пропердином (белок P), который она активирует. Конвертаза альтернативного пути расщепляет C5 компонент на C5a и C5b. Дальнейшая активация комплемента не отличается от классического пути. Таким образом, C3-компонент является ведущим в активации комплемента по всем путям, определяя процессы цитолиза.

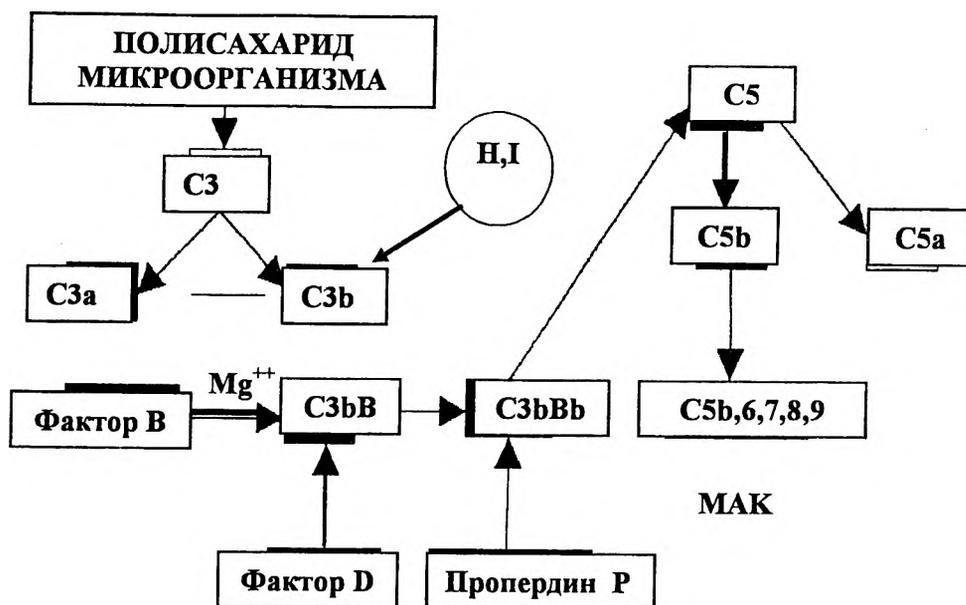


Рис. 2.2. Альтернативный путь активации комплемента

В процессе активации комплемента образуются биологически активные фрагменты. Так, компоненты C4a, C3a и C5a служат *анафилатоксинами*, действуя на макрофаги, гранулоциты, тучные клетки. Они вызывают выделение из них медиаторов, дегрануляцию тучных клеток. Возникающий патологический процесс клинически проявляется аллергическими (шок и др.), псевдоаллергическими реакциями, воспалением и повреждением тканей.

При заболеваниях, сопровождающихся образованием иммунных комплексов (аутоиммунные болезни, инфекции), уровень белков комплемента снижается – *гипокомplementемия*. Комплемент стимулирует фагоцитоз и *расщепление иммунных комплексов*.

Уровень комплемента наиболее высок у морских свинок, поэтому их сыворотка крови используется как "комплемент" в серологических реакциях (он инактивируется при 56°C за 30 мин).

Компоненты активированного комплемента связываются с *рецепторами* для комплемента, имеющимися на клетках. Известно несколько типов рецепторов на лейкоцитах, связывающих субкомпоненты C3: C3b, iC3b и C3dg.

CR1(CD35) – рецептор 1-го типа связывает C3b, присутствует на эритроцитах и лейкоцитах, обеспечивает иммуноадгезию, усиливает фагоцитоз; разрушает C3b подобно фактору H и препятствует активации комплемента, что уменьшает воспаление и повреждение тканей (получен рекомбинантный препарат); CR2(CD21) присоединяет iC3b, C3dg, присутствует на В-лимфоцитах, может связывать вирус Эпштейна-Барр, активирует В-клетки; CR3(CD11b/CD18); связывает iC3b, экспрессирован на гранулоцитах, лимфоцитах, участвует в фагоцитозе; CR4 (CD11c/CD18) – для iC3b и C3dg присутствует на фагоцитах, как и CR3 относится к семейству лейкоцитарных β_2 -интегринов – молекул адгезии. C1qR – имеется на макрофагах, В-лимфоцитах, эндотелии, связывает иммунные комплексы.

Взаимодействуя с этими рецепторами клеток, продукты активации комплемента *стимулируют функции лейкоцитов*, запускают воспаление; *усиливают противомикробный иммунитет*.

Так, МАК активированного комплемента может *лизировать* некоторые бактерии. С другой стороны, компоненты классического или альтернативного пути покрывают бактерию, *опсонировать* ее и связывают с фагоцитом.

При недостаточности комплемента развиваются иммунодефициты.

Клетки врожденного иммунитета

Клетки естественного врожденного иммунитета (естественные киллеры, моноциты-макрофаги, гранулоциты, тромбоциты, дендритные клетки) в большинстве случаев являются первыми, которые связывают антигены. Хотя это связывание считается неиммунным, неспецифическим, однако их рецепторы и адгезины обладают элементами специфичности, так как взаимодействуют с определенными нативными химическими группировками антигенов: во многих случаях это углеводы (гликопротеины и гликолипиды), которыми «пренебрегают» Т-лимфоциты, взаимодействующие только с «презентированными» этими клетками пептидами. Поэтому они не только дополняют иммунитет, но нередко играют в нем решающую роль, особенно после активации их цитокинами.

В сыворотке крови имеется ЛПС-связывающий белок; ЛПС комплексируется с ним, а затем связывается с CD14-рецептором моноцитов-макрофагов и активирует их. CD14 имеется также на В-лимфоцитах и, видимо,

на всех лейкоцитах. Суперактивация лейкоцитов через этот рецептор приводит к развитию эндотоксического шока. Блокировка этого рецептора используется в лечении. ЛПС-активированная сыворотка (комплекс ЛПС+белок) индуцирует экспрессию функционального активного рецептора для ИЛ-8 на нейтрофилах и усиливает их миграцию.

ЛПС и пептидогликан бактерий имеют связывающие их рецепторы на всех лейкоцитах. Лейкоциты новорожденных слабее связывают ЛПС, чем взрослых. Причем не только через CD14 рецептор, так как имеются другие структуры. В прямом связывании ЛПС участвуют Toll-рецепторы [TLR-1-11].

ЛПС является митогеном для В-лимфоцитов и может служить суперантигеном. Более того, оказалось, что он может стимулировать пролиферацию отдельных Т-лимфоцитов (1:1000) и продукцию ими цитокинов. При местном контакте со слизистой оболочкой носа ЛПС в дозах 0,001-1 мкг/мл через 24 часа активировал CD3 Т-клетки и секрецию цитокинов и ферментов, т.е. индуцировал местное воспаление.

Рецепторы клеток врожденного иммунитета распознают прежде всего наиболее консервативные структуры микробов – пептидогликаны, липополисахариды (ЛПС), липотейхоевые кислоты, ДНК, двунигчатую РНК вирусов, маннаны грибов и др. Эти структуры микроорганизмов обозначают как «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (*patogen-associated molecular patterns - PAMP*), а рецепторы клеток их распознающие как *pattern-recognition receptors* (PRR – “образраспознающие рецепторы»). Одна группа этих рецепторов, связывая патоген, усиливает эндозитоз. Это маннозные, связывающие углеводы и гликопротеиды с наличием маннозы (маннаны), рецепторы «мусорщики» (скавенджер), взаимодействующие с ЛПС, пептидогликанами, липотейхоевыми кислотами. После эндозитоза патогена они обеспечивают его поступление в лизосомы, где он расщепляется ферментами. Другая группа – «сигнальные» рецепторы – при связывании которых с патогеном индуцируется сигнал в клетку и в итоге она активируется. К этой группе относятся, прежде всего, так называемые Toll-like (TLR) и NOD рецепторы. TLR-1 взаимодействует с триациллипопептидами, модулином *M. tuberculosis*; TLR-2 – с пептидогликанами и ЛПС, липотейхоевыми и маннуриновыми кислотами; TLR-5 – с флагеллином жгутиков; TLR-6 – с диациллипопептидами, модулином, липотейхоевыми кислотами бактерий и гликанами грибов; TLR-11 – с урпатогенными бактериями. Помимо этих рецепторов, находящимися на клеточных мембранах, в цитоплазме имеются TLR-7, TLR-8, связывающие синтетические вещества, а также TLR-9 – рецептор для мотива CpG ДНК бактерий. NOD1 и NOD2 связывают мурамилтри- и мурамилдипептиды – фрагменты пептидогликана.

Взаимодействия сигнальных рецепторов с микробными PAMP приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B и генов инициирующих синтез цитокинов ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-2, -6, -8, -12, а также белков острой фазы воспаления, обеспечивающих быстрое развитие эффекторной воспалительной реакции – основы врожденного иммунитета.

Следовательно, эти клетки активно участвуют в реакциях первичного иммунного ответа, а также, уже после активации, служат его эффекторами (вторичный ответ) и осуществляют приобретенный противомикробный иммунитет.

Лимфоциты

Среди лимфоцитов имеются субпопуляции, служащие клетками врожденного иммунитета. Это В-1 лимфоциты (см. ниже) и Т-клетки, имеющие гамма-дельта Т-клеточный рецептор. Они отличаются отсутствием реаранжировки генов при взаимодействии с антигенами, а специфичность рецепторов ограничена узким набором микробных «паттернов».

Естественные киллеры (ЕК)

Естественные киллеры (ЕК, NK) – это клетки естественного, врожденного иммунитета, самостоятельная популяция лимфоцитов. Возникают из костно-мозговых предшественников под влиянием ГМ-КСФ и ИЛ 2. Представляют собой крупные гранулярные лимфоциты (5-15% среди лимфоцитов в крови, много в печени и селезенке), имеющие почковидное ядро и азурофильные гранулы в цитоплазме. Однако они могут быть похожими на малые лимфоциты. В гранулах содержится перфорин (вызывает образование пор в клетке) и гранзимы (сериновые эстеразы, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях). В активированные цитотоксические клетки ЕК превращаются под влиянием альфа- и гамма-интерферонов и ИЛ-21, а также СРБ. Сильными активаторами служат ИЛ-2, 12, 5, 6, 7, угнетающими – ИЛ-1, 3 и простагландин Е2. Зрелые ЕК несут CD56, CD57, CD94 и CD161, а также адгезины, общие с другими клетками (CD2, CD54, CD58). Не имеют ТКР и Ig. Субпопуляция К – несет CD16 (Fc γ RIII) и вызывает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Обладают специальными рецепторами (NKR1P – CD161), принадлежащими к семейству лектинов С-типа, а также рецепторами KAR (killer activation receptor).

Рецепторы ЕК связываются с гликопротеинами и гликолипидами, узнавая олигосахаридные маннозные детерминанты, которые имеются на вирусзараженных опухолевых и некоторых клетках, не имеющих МНС (HLA) I класса. Контакт усиливается другими молекулами адгезии (CD16, CD56 и др.). Однако лизис клетки-мишени наступает только если одновременно на ней отсутствуют аутологичные молекулы МНС-I класса (HLA-A, B, C), которые его ингибируют. На клетках, пораженных вирусами и опухолевых, такие молекулы утрачиваются. Так осуществляется распознавание клеток «своих» от «не своих». На трофобласте отсутствуют HLA A, B, C – антигены, но есть HLA-G антиген, подавляющий активность ЕК и возможность повреждения его клеток.

Для лизиса мишеней ЕК выделяют белок *перфорин* (подобен компоненту комплемента С9); связываясь с мембраной, он формирует в ней трансмембранный канал, через который в клетку-мишень впрыскиваются *гранзимы*, активирующие в ней каспазы (сериновые протеазы), а они активируют эндонуклеазы, осуществляю-

щие фрагментацию ДНК – апоптоз. Разрушение мишеней происходит и за счет осмозиса (некроз). Весь процесс лизиса продолжается 1-2 часа.

Активированные ЕК выделяют цитокины: интерфероны α , β , γ , ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО α и β (лимфотоксин), хемотаксические факторы, β -эндорфин, адреналин. Активность ЕК угнетают ингибиторы протеаз, кортикостероиды, адреналин, агенты, повышающие уровень цАМФ.

Дефициты функций ЕК служат причиной вирусных, особенно герпетических инфекций и, возможно, развития опухолей.

Хотя ЕК не имеют альфа цепи рецептора для ИЛ-2 (CD25), они активируются им *in vitro*, связывая его β (CD122) и γ (CD132) цепями и превращаются в активированные клетки (ЛАК), которые могут разрушать опухолевые клетки. На этом основан метод иммунотерапии рака.

Мононуклеарные фагоциты

В систему мононуклеарных фагоцитов объединяют моноциты крови и различные макрофаги (купферовские клетки печени – звездчатые ретикулоэндотелиоциты, альвеолярные макрофаги, макрофаги соединительной ткани, астроциты глии, остеокласты). Все они возникают из гемопоэтической стволовой клетки и проходят ряд стадий: монобласт-промоноцит-моноцит-макрофаг. Созревают под влиянием четырех гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ), выделяемых Т-лимфоцитами, фибробластами и макрофагами. В зависимости от последующей локализации макрофаги приобретают специфические структурные и морфологические черты.

Они несут на поверхности рецепторы-маркеры: CD13 (аминопептидаза N), CD14, CD17 (лактозилцерамид), CD33, CD36, CD64 (Fc γ R I), CD32 (Fc γ R II), CD16 (Fc γ R III), CD14, CD68, CD80), CD65, CD68, серотониновые рецепторы, для иммуноглобулинов, рецепторы для C1q и C3-компонентов комплемента и МНС I и II классов (HLA-DR и др.) молекулы. CD14 молекулы связывают липополисахариды бактерий комплексированные с липополисахарид-связывающим белком сыворотки крови; при активации макрофагов они сбрасываются с клетки. Адгезины, в частности, интегрины – VLA2 и VLA4, 5 обеспечивают взаимодействие с фибронектином, коллагеном и клеточными рецепторами. Имеются также рецепторы для цитокинов и хемокинов, стимулирующих подвижность. Выявлена группа *Толл-подобных* рецепторов («колокольный звон» – сигнал опасности – toll like receptors – TLR), имеющихся на всех лейкоцитах и других клетках, которые распознают чужеродные молекулы – антигены микроорганизмов и проводят возникший сигнал в клетку, активируя ее. Toll-4-рецепторы макрофагов распознают ЛПС-грамотрицательных бактерий, белок теплового шока 60, респираторно-синцитиальный вирус.

Группа рецепторов «мусорщиков» (scavenger - MSR) обеспечивает захват микробов и апоптотных клеток и проведение в клетку активационных сигналов. Это тримерные гликопротеиновые рецепторы (М.М. 220 kDa) также хорошо связывают различные вещества, особенно ЛПС и липопротеины низкой плотности. При инфекции и воспалении их экспрессия усиливается. Рецептор-мусорщик типа А (CD204) связывается с различными полианионами, ЛПС, декстрасульфат и др. При его дефиците у мышей листерии и стафилококки вызывали инфекции. Рецептор макрофагов с коллагеноподобным доменом (MARCO) связывает ЛПС независимо от его О-боковых цепей. Рецептор CD36 адгезирует апоптотные клетки, паразиты, а также коллаген и тромбоспондин, чем обеспечивается адгезия макрофагов на раневой поверхности.

На макрофагах, других лейкоцитах имеются рецепторы, связывающие компоненты активированного комплемента. Рецептор CR3 связывает пептид iC3b – основной опсонин бактерий (рис. 2.3). Однако в комплексе с другими рецепторами он захватывает многие бактерии (синегнойную палочку, сальмонеллы, кишечную палочку), имеющие на поверхности углеводные детерминанты.

Фагоциты обладают развитым лизосомальным аппаратом, где содержится большое количество ферментов.

Функции макрофагов:

- фагоцитоз,
- распознавание и представление (презентация) антигенов,
- секреция медиаторов системы иммунитета.

Фагоцитоз. Феномен фагоцитоза открыт в 1883 году И. И. Мечниковым (см. историю развития иммунологии). Процесс фагоцитоза происходит в несколько стадий.

Для фагоцитоза необходима активация фагоцита бактериальными продуктами, цитокинами (особенно γ -интерфероном), компонентами комплемента, адгезией к чужеродным клеткам. Макрофаги «узнают» бактериальные липополисахариды, пептидогликаны, концевые сахара мембранных гликопротеинов своими рецепторами – интегринами, селектинами, Toll-рецепторами и др. Это *доиммунитетное распознавание* (проявление естественного иммунитета).

Хемотаксис резко усиливают специальные цитокины – β -хемокины, выделяемые моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелием.

Стадия хемотаксиса – целенаправленное движение макрофагов к объекту фагоцитоза (корпускулярный антиген), который выделяет хемотаксические факторы (бактериальные компоненты и пептиды, компоненты комплемента – C5a и др., хемокины и т.д.).

Стадия адгезии реализуется 2 механизмами: иммунным и неиммунным. *Неиммунный фагоцитоз* осуществляется за счет неспецифической адгезии антигена на поверхности макрофага. В *иммунном фагоцитозе* уча-

ствуют Fc-рецепторы макрофагов к иммуноглобулинам. В одних случаях макрофаг несет на своей поверхности антитела, за счет которых прикрепляется к клетке-мишени. В других – с помощью Fc-рецептора он сорбирует Fc-фрагменты антител, связавшихся с бактерией (рис. 2.3). Антитела, факторы комплемента, а также СРБ, МСБ, усиливающие фагоцитоз, называют *опсонинами* (opsonin – усиливающий).

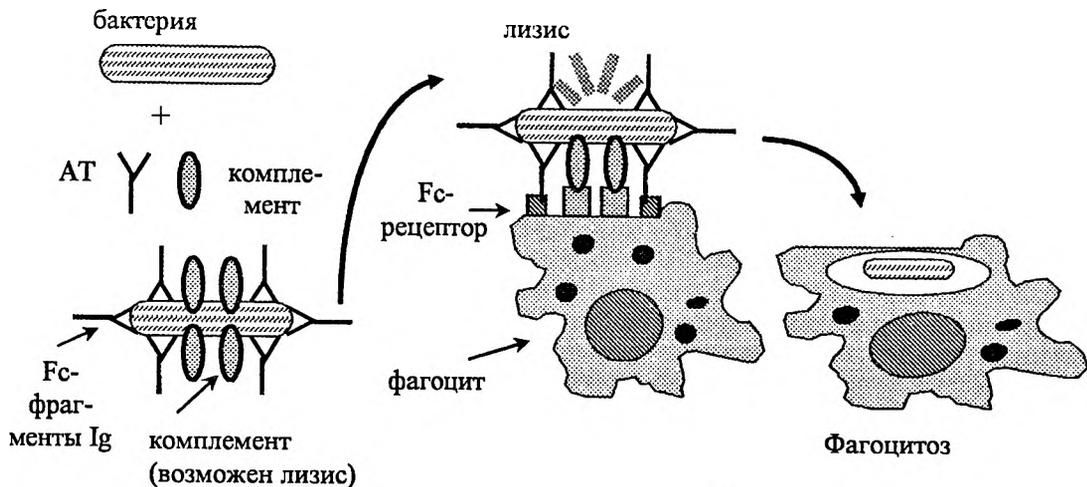


Рис. 2.3. Иммуный фагоцитоз осуществляется через связывание Fc-фрагментов антител и компонентов комплемента опсонизирующих бактерию

Стадия эндоцитоза (поглощения). По типу «триггера» происходит инвагинация мембраны фагоцита и обволакивание крупного объекта фагоцитоза большими псевдоподиями с образованием фагосомы. В дальнейшем фагосома сливается с гранулами-лизосомами и образуется фаголизосома. Мелкие частицы фагоцитируются по типу «зиппера» с мелкими псевдоподиями в точке адгезии с мембраной. Процесс сопровождается резкой активацией метаболизма – «респираторным взрывом» (см. ниже).

Стадия переваривания. В эту стадию происходит активация лизосомальных ферментов, выделение перекиси водорода, окиси азота, радикала NO^\cdot , разрушающих объект фагоцитоза (см. рис. 2.3).

Различают *завершенный* и *незавершенный* фагоцитоз. При завершенном фагоцитозе происходит полное переваривание и бактериальная клетка погибает. При незавершенном фагоцитозе микробные клетки остаются жизнеспособными. Это обеспечивается различными механизмами. Так, микобактерии туберкулеза и токсоплазмы препятствуют слиянию фагосом с лизосомами; гонококки, стафилококки и стрептококки нередко устойчивы к действию лизосомальных ферментов, риккетсии и хламидии могут долго персистировать в цитоплазме вне фаголизосомы.

В разрушении бактерий в фагоцитах участвуют:

- кислородзависимая бактерицидность, опосредуемая восстановлением O_2 с образованием токсичного супероксидного анион-радикала ($-\text{O}_2^\cdot$), из которого возникают гидроксильные радикалы (OH^\cdot), синглетный молекулярный кислород и пероксид водорода (H_2O_2), а из последнего образуются гипоиодит и гипохлорид (HJO и HClO);
- бактерицидный оксид азота – NO^\cdot , который образуется под влиянием цитокинов индуцибельной синтазой; ИЛ- 1β , $\text{TNF}\alpha$, ИНФ γ – усиливают, а ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 – подавляют образование NO^\cdot ; еще более бактерицидны его активные метаболиты – пероксинитриты;
- катионные белки (катепсин G и др.) с антибиотикоподобным действием;
- лизоцим разрушает пептидогликаны стенки бактерий.

Распознавание и представление антигенов макрофагами. В результате фагоцитоза и процессинга (переваривания и обработки) антигенов образуется большое количество низкомолекулярных антигенных фрагментов. Часть из них в виде пептидов перемещается на поверхность макрофага.

Если перевариванию подвергся вирусный или аутобелок организма, то его пептид длиной 8-11 аминокислотных остатков связывается с молекулами HLA I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Экзоантигены-пептиды длиной 12-25 аминокислот связываются с молекулами II класса (HLA-DR), которые имеются на активированных макрофагах. Только после этого они взаимодействуют с Т-хелперами. Таким образом, макрофаги представляют переработанный антиген Т-хелперам в комплексе со своими HLA антигенами (1-й сигнал).

Секреция медиаторов системы иммунитета. Вторым сигналом для активации Т-хелперов является выделение макрофагами интерлейкина I – цитокина с многообразным биологическим и пирогенным действием. Кроме этого, макрофаги, особенно активированные, выделяют другие медиаторы: ИЛ-3, 6, 8, 10, 12, 15, 18, фактор некроза опухоли (ФНО α), ГМ-КСФ, простагландины, лейкотриены, интерфероны α и β , факторы комплемента, ферменты. Выделяя ИЛ-12, активированные макрофаги чаще стимулируют Тх 1.

ИЛ- 1β и ФНО – основные медиаторы макрофагов, выделяются под действием эндотоксина-липополисахарида многих видов бактерий, индуцируют синтез белков острой фазы воспаления, септический шок. Главным их свойством является провоспалительное действие. Они стимулируют пролиферацию клеток-киллеров, направленных против чужеродных, в том числе опухолевых клеток, а также непосредственно разру-

шают многие клетки. ФНО α увеличивает продукцию интерферонов, ИЛ-1 и ИЛ-2. Кроме этого, он оказывает и системное действие, в частности усиливает выделение гормонов гипоталамусом, вызывает лихорадку.

Контактный киллерный эффект на клетки-мишени оказывают «вооруженные» макрофаги, связавшие антитела – опсонины своими Fc-рецепторами (рис. 2.3).

Гранулоциты

Эта система включает нейтрофильные, базофильные и эозинофильные гранулоциты (микрофаги). Все они происходят из ГСК в костном мозгу через ряд предшественников: миелобласт – промиелоцит – миелоцит – юный – палочкоядерный – зрелый под влиянием ГМ-КСФ. В костном мозгу имеется резерв зрелых лейкоцитов (три четверти всех), в крови около 3%, остальные находятся в тканях.

Гранулоциты помимо HLA молекул I класса имеют органоспецифические антигены, присущие миелиодной ткани. У нейтрофилов 5 генных локусов ответственны за аллогенные антигены: NA, NB, NC, NE, V (az), которые выявляются с помощью изоантител в реакциях лейкоагглютинации. Антигены NA1 и NA2 могут при переливании крови вызывать сенсбилизацию людей, не имеющих этого антигена (0,12%) и гемотрансфузионные реакции. У многорожавших NA-негативных женщин, иммунизированных NA-антигенами плода, такие антитела могут индуцировать аллоиммунную нейтропению новорожденного.

Нейтрофилы. Общее количество в организме составляет около $1,0 \cdot 10^{13}$, в крови – $2.5-4.5 \cdot 10^9$ /л, 55-60% всех лейкоцитов. Увеличение в крови – *нейтрофилия* наблюдается при воспалении и инфекциях. Средний срок циркуляции нейтрофилов в крови – 9 часов, а в тканях 2-3 дня, после чего они подвергаются апоптозу. В цитоплазме имеют азурофильные и специфические гранулы. Азурофильные гранулы содержат β -глокуронидазу, катепсины, кислые гидролазы, кислые и нейтральные протеазы, эластазу, миелопероксидазу. В специфических гранулах находятся коллагеназа, лизоцим, белок, связывающий витамин B₁₂.

Основные маркеры на нейтрофилах: HLA-A, B, C, CD13 (аминопептидаза), CD14 (появляется после активации), рецепторы к C1q, C3b, C5a компонентам комплемента, рецепторы к эритроцитам барана и мыши, CD-64 (высокоаффинный Fc γ R1-рецептор появляется после активации), CD32 (Fc γ RII) и CD16b (Fc γ RIIIb), связывающие IgG в иммунных комплексах; много адгезинов (CD11/18, CD62L.- селектин и др.). При аллергии на нейтрофилах появляются Fc ϵ -рецепторы, связывающие IgE. Нейтрофилы быстро отвечают на различные раздражители и активируются хемокином – ИЛ-8. На них имеются рецепторы к другим хемокинам, в частности к N-формилметионилпептиду (хемоаттрактант из бактерий) и синтетическим производным, которые служат сильными активаторами нейтрофилов. Присутствуют рецепторы к ИЛ-6, интерферону гамма, низкоаффинный рецептор II типа к ИЛ-1, H1 и H2 гистаминовые рецепторы, лейкотриеновые и др.

При стимуляции различными цитокинами изменяется экспрессия рецепторов, например, появляются высокоаффинные рецепторы для IgE и IgG. В то же время, в процессе апоптоза нейтрофил теряет Fc γ RIII (CD16)-рецептор. Низкая экспрессия CD16 позволяет отличать эти апоптозные нейтрофилы от неапоптозных с высокой экспрессией CD16.

Нейтрофилы быстро мигрируют в очаг воспаления из сосудов. Вначале под влиянием цитокинов поврежденных клеток на эпителии экспрессируются P и E селектины и вырабатываются α -хемокины. На этапе «качения» нейтрофил катится по эндотелию вены или капилляра за счет слабых связей с P и E селектинами. Затем наступает этап активации, когда усиливается экспрессия интегринов и их рецепторов как на эндотелии, так и на нейтрофилах. Следствием этого является этап задержки нейтрофила из-за более прочного связывания и прилипания. В итоге нейтрофил проникает через поры между эндотелиальными клетками, которые на этом этапе сокращаются под влиянием цитокинов.

Основной функцией нейтрофилов является фагоцитоз чужеродных объектов (бактерий, клеток), после чего они превращаются в «гноеродные тельца» – составную часть гноя. При фагоцитозе происходит усиление обмена веществ по гексозомонофосфатному пути с активацией дыхания – «*респираторного взрыва*». Из гранул высвобождаются ферменты, под влиянием НАДФ-оксидазы и цитохрома В образуются супероксид-анион (O₂⁻), гидроксильные радикалы, пероксид водорода, синглетный кислород, NO, гипохлорит (HClO), действующие бактерицидно и мембранолитически. Важными факторами бактерицидности служат катепсины, лизоцим и катионные пептиды – α и β *дефензины* (м.м. 4 кД), а также *кателицидины* (м.м. 3-5 кД), вызывающие образование ионных каналов в клеточной стенке стафилококков, кишечной палочки, криптококков и повреждающие вирусы и грибы. Лактоферрин связывает железо, делая его недоступным для бактерий.

Выделяя ферменты и мембранолитические вещества, нейтрофилы разрушают окружающие клетки и формируют гнойный очаг распада, который в результате воспаления ограничивается от окружающих тканей.

Через высокоаффинные Fc γ -рецепторы и Fc ϵ -рецепторы, появляющиеся после активации, нейтрофилы связывают IgG и IgE-антитела и за счет них могут специфично взаимодействовать с антигенами и аллергенами. Под влиянием растворимых антигенов они дегранулируют, повреждаются и выделяют ферменты и медиаторы. Они могут лизировать клетки, покрытые антителами, так как связываются своими Fc-рецепторами с Fc-фрагментами этих иммуноглобулинов (*антитело-зависимая клеточная цитотоксичность – АЗКЦ*).

Базофилы (0,5-1% в крови) участвуют в аллергических реакциях. На поверхности базофилов имеется от 6000 до 60000 высокоаффинных Fc ϵ -рецепторов, связывающих IgE. В гранулах базофилов содержится большое количество медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, факторы хемотаксиса, гепарин). Эти медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, которая

возникает после взаимодействия связанного базофилом антитела класса IgE с соответствующим аллергеном (рис. 2.4). Базофилы могут выделять ИЛ3, 4, 5, 6 и другие.

Тучные клетки находятся в соединительной ткани и слизистых оболочках (на 1 г 10^4 - 10^6 клеток) и имеют много общих свойств с базофилами. В них содержатся гранулы, богатые медиаторами аллергии. Они имеют до 100000 рецепторов для IgE и являются эффекторными клетками аллергических реакций. Тучные клетки I типа кожи и слизистых оболочек содержат химазу, хондриотинсульфат, а II типа в слизистых оболочках альвеол, бронхов, кишечника – триптазу, гепарин.

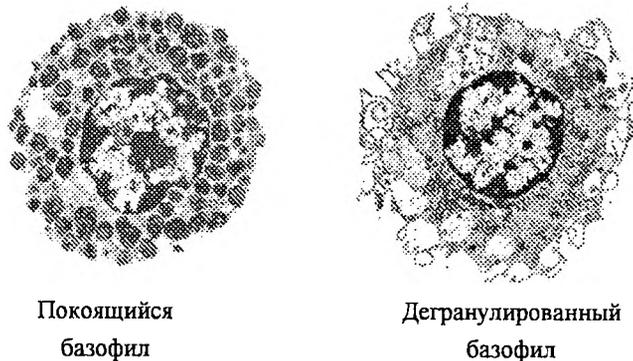


Рис. 2.4. Дегрануляция базофилов (тучных клеток)

Эозинофилы играют большую роль в противопаразитарном иммунитете и аллергии. В норме в крови их 0,5-3%, созревают под действием ИЛ-5. При аллергии и паразитарных инвазиях количество их в крови увеличивается до 10-20% – *эозинофилия*. В их гранулах содержится основной белок - цитотоксин и нейротоксин, повреждающий паразитов и собственные клетки организма. Кроме этого, при активации эозинофилов из гранул высвобождаются те же медиаторы аллергических реакций, что и из базофилов, а также цитокины: ИЛ – 4, 5, 10, 12, 13, ГМ-КСФ и ФНО α . Эозинофилы имеют рецепторы для C4, C3, C3b компонентов комплемента, для Fc-фрагментов IgG, IgE (CD23 – низкоаффинный рецептор), молекулы HLA I и II классов (могут представлять антиген).

Тромбоциты

Тромбоциты (норма в крови – 180 - 320×10^9 /л) участвуют в иммунных и аллергических реакциях. Возникают из мегакариоцитов, пролиферацию которых усиливает ИЛ-11. Тромбоциты несут рецепторы к иммуноглобулинам (IgG, IgE), C3- и C1q-компонентам комплемента, ламинину (CD29, CD46), тромбину (CD42d), фактору Виллебранда (CD42b), тромбоспондину (CD36), фибриногену (CD61, CD41), витронектину (CD61, CD51), коллагену (CD29, CD49), селектин CD62P и другие. Тромбоциты имеют HLA-антигены и органоспецифические аллогенные антигены Zw (P1A), Ko (Sib), BAK, Yuk (Pen), Bg, по другой номенклатуре HPA-1 – HPA-5. На эти антигены, находящиеся на молекулах адгезии, могут появляться антитела и посттрансфузионные реакции у людей с иными, несовместимыми антигенами.

Под влиянием иммунных комплексов и факторов активированного комплемента, а также тромбоцитарного фактора (ТАФ) происходит агрегация тромбоцитов и выделение из них медиаторов. В их гранулах содержатся: гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, ТАФ, лизоцим, β -лизины, лизосомальные энзимы, факторы, стимулирующие фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирующие кининовую и свертывающую систему крови и др. Из α -гранул выделяется β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста гладкомышечных клеток, ингибитор активатора плазминогена. Для тромбоцитов характерны следующие свойства: адгезия (P-селектин, CD62P) к поврежденному эндотелию и другим клеткам, агглютинация, агрегация, секреция медиаторов и факторов, а также вязкий метаморфоз, т.е. превращение в аморфную массу.

Помимо участия в свертывании крови и воспалении, медиаторы и факторы тромбоцитов модифицируют иммунные реакции: Тромбоциты могут фагоцитировать и убивать бактерии, вирусы и участвовать в АЗКЦ.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция подвижных клеток с характерной звездчатой формой, многочисленными выростами и ворсинками (см. рис. 1.1); присутствуют во всех тканях в незрелом виде и отличаются по свойствам, экспрессии рецепторов.

Все ДК возникают из костно-мозговых миелоидно-моноцитарных предшественников под влиянием ГМ-КСФ, ФНО α , ИЛ-3. Могут быть получены из мононуклеаров крови (где их 0,5-1%) после культивирования 6-7 суток в присутствии ГМ-КСФ и ИЛ-4; их предшественники CD14⁺ моноциты несут ряд рецепторов и маркеров: много молекул HLA (MHC) I и II классов, CD1a, CD4, ICAM-1, Fc γ и Fc ϵ -рецепторы, рецепторы комплемента, включения Бирбека; могут синтезировать ИЛ-1, 6, 7. Своими рецепторами для маннозы (MMR), DEC-

205, TLR 1-7, -10-11, и другими они распознают сложные углеводы мембран микроорганизмов (остатки маннозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина), пептидогликаны, ЛПС и фагоцитируют их. На ДК имеются рецепторы, связывающие вирусы: TLR-7, -9; CD155 – рецептор полиовирусов, CD46 – рецептор вируса кори, CCR5 – корецептор ВИЧ-вируса. Они связывают, перерабатывают антиген и сохраняют его в виде пептидов, помещенных в молекулу HLA-II класса. Из-за отсутствия костимулирующих молекул B7 (CD8 и CD86) и продукции ИЛ-12 незрелые ДК неспособны стимулировать Т-лимфоциты. Только после миграции в паракортикальные зоны лимфатических узлов и превращения в *интердигитальные* клетки у последних появляется способность активировать наивные Т-лимфоциты.

Зрелые ДК отличаются от незрелых высокой экспрессией HLA-DR, CD80, CD86, CD54 и CD83, они представляют антиген и стимулируют на него ответ, а незрелые, связавшие антиген, – угнетают иммунную реакцию.

В коже ДК – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса) находятся в исчерченном скважном слое эпидермиса, высокочувствительны к ультрафиолетовым лучам.

Дендритные клетки слизистых оболочек сходны по свойствам с клетками Лангерганса, но могут, в отличие от них, сразу представлять антигены Т-лимфоцитам.

Особая субпопуляция дендритных клеток (потомки фибробластов) находится в фолликулах лимфоузлов (*интрафолликулярные*). Они связывают и длительно сохраняют антиген, поддерживают иммунологическую память, стимулируют созревание В-лимфоцитов.

Основные свойства ДК:

- связывание, переработка и презентация белковых и липогликопротеидных антигенов CD4 Тх, CD8 Т-клеткам (интердигитальные ДК) и В-лимфоцитам (фолликулярные ДК)
- секреция и выделение цитокинов, хемокинов, привлекающих и активирующих другие лейкоциты
- индукция аутоотолерантности Т-лимфоцитов в тимусе и периферических органах
- участие в развитии аллергических и аутоаллергических (аутоиммунных) реакциях при патологической активации
- участие в противоопухолевом иммунитете
- удаление апоптозных клеток путем связывания их рецептором для витронектина

Эндотелиальные и эпителиальные клетки

Эндотелий капилляров и посткапиллярных венул может иметь много молекул адгезии, которые сильно экспрессируются после его активации: селектины Р и Е (распознают углеводы), интегриновые рецепторы ICAM-1 и 3, рецепторы для хемокинов, для ИЛ-1, 3, 4, 6, ФНО- α , интерферона- γ , для С1q-компонента комплемента. При аутоиммунном ответе и воспалении эндотелий выделяет ряд цитокинов - ИЛ-1, 6, 7, ФНО- α и др.

После инфицирования вирусами простого герпеса I типа, гриппа, цитомегаловирусом и другими, а также при воздействии цитокинов, на эндотелии появляются Fc γ II (CD32) рецептор для IgG, CD35 (рецептор C3b-комплемента), усиливается экспрессия HLA-молекул I и II классов и других. Повреждение эндотелия усиливается связывающимися иммуноглобулинами и комплементом.

В лимфоузлах и пейеровых бляшках посткапиллярные венулы покрыты высоким (кубовидным) эндотелием, что в норме обеспечивает миграцию через него лимфоцитов.

Эндотелиоциты имеют HLA-молекулы I и II классов и могут представлять антигены Т-лимфоцитам памяти, т.е. запускать вторичный ответ или индуцировать толерантность при взаимодействии с наивными Т-лимфоцитами. При иммунном воспалении – основной защитной реакции – через эндотелий при участии молекул адгезии происходит миграция лейкоцитов в экстраваскулярное пространство. В этом процессе участвуют селектины, интегрины и молекулы межклеточных взаимодействий ICAM-1 (CD54) и ICAM-2 (CD102). Под влиянием цитокинов воспаления экспрессия этих молекул усиливается и они «слушиваются» с клеток. В крови ICAM-1 в норме – 200 нг/мл, а при воспалении – 600 нг/мл.

При воспалении миграция лейкоцитов через эндотелий осуществляется в три стадии: 1) *перекатывание*, которое зависит от взаимодействия селектинов (Р-селектин-CD62P, Е-селектин-CD62E, L-селектин-CD62L) с олигосахаридами мембран лейкоцитов (сиалил – Льюис X.); 2) *адгезия* – прилипание лейкоцитов к эндотелию при участии интегринов ICAM-1 и 2 (intercellular adhesion molecule-1 и 2) и VCAM-1 (CD-106, vascular adhesion molecule); 3) *миграция* через стенку сосуда, обусловленная предыдущими, а также PECAM (CD31, platelet endothelial adhesion molecule) и IAP (CD47, integrin-associated protein) молекулами адгезии, причем в этом процессе участвуют хемокины и их рецепторы.

В норме экспрессия Fas-лиганда на эндотелии подавляет миграцию через него лейкоцитов (лимфоцитов), имеющих Fas-рецептор.

Эпителий кожи и слизистых оболочек служит не только механическим защитным барьером, но и активно участвует в иммунных реакциях и воспалении (рис. 2.5). При любом повреждении эпителия выделяются хемокины (RANTES, ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.), привлекающие лейкоциты. С другой стороны, клетки эпителия несут рецепторы, связывающие цитокины клеток СИ (ИЛ-2, γ -интерферон и др.), под влиянием которых могут экспрессировать молекулы HLA (MHC) II класса (HLA-DR и др.) и через них участвовать в презентации антигенов.

Кроме того, эпителиальные клетки слизистых оболочек синтезируют специальные молекулы, входящие в структуру иммуноглобулинов-антител. В частности, это гликопротеины секреторных IgA и IgM, обеспечи-

вающие их защиту от ферментов, содержащихся в секретах. Повреждение эпителия (вирусами и др.) приводит к нарушению процесса сборки этих иммуноглобулинов и к недостаточности местного секреторного иммунитета.

Взаимоотношения между эпителием и прилежащими к нему лимфоидными клетками, макрофагами и дендритными клетками определяет местный иммунитет кожи и слизистых оболочек (рис. 2.5). Бактерии – комменсалы, присутствующие в норме на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, индуцируют толерантность и, выделяя небольшие количества ЛПС, активируют местную мукозальную систему иммунитета. Патогенные штаммы энтеробактерий (шигеллы) вызывают сильную активацию эпителия, выделение цитокинов, а в итоге – воспаление.

Фибробласты – основные клетки соединительной ткани, секретируют различные молекулы адгезии, цитокины; реагируют на те, которые выделяют клетки СИ, участвуют в воспалении, формируя межклеточные структуры и соединительнотканые волокна, обеспечивая фиброз очага воспаления.

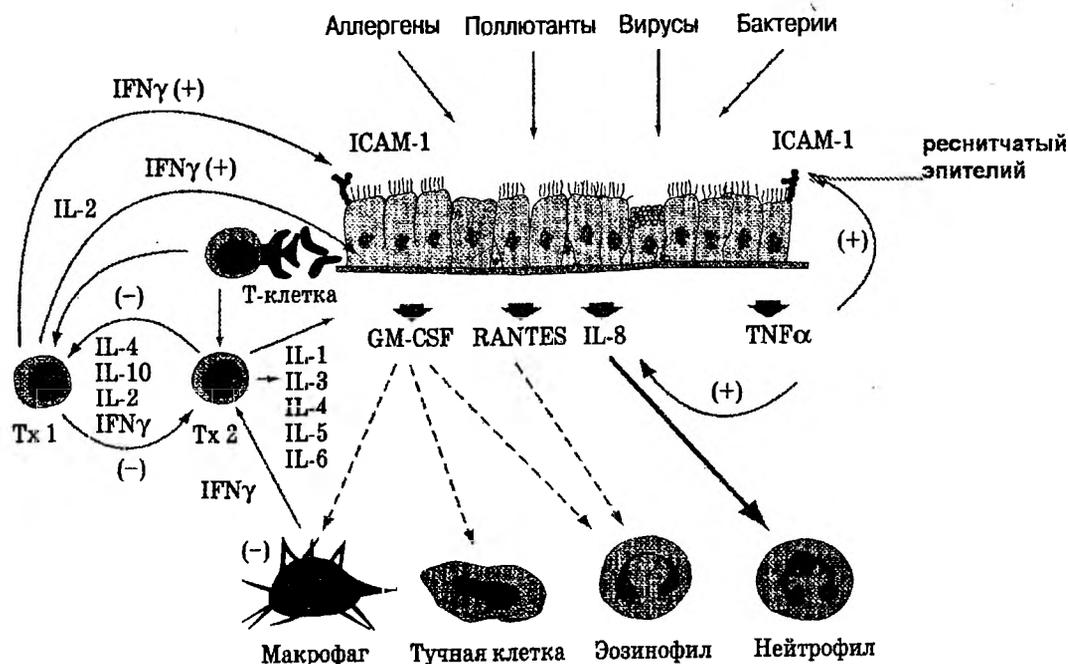


Рис. 2.5. Взаимодействие системы иммунитета с клетками эпителия

3. ЛИМФОЦИТЫ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИММУНИТЕТА

Лимфоидная система

Лимфоидная система представлена центральными и периферическими органами. К *центральному* относятся красный костный мозг и тимус (см. раздел Т-лимфоциты). К *периферическим* – циркулирующие лимфоциты крови, лимфатические узлы, селезенка, миндалины, лимфоидная ткань кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, лимфоидные образования аппендикса и др.), бронхоассоциированная лимфоидная ткань (в области бифуркации трахеи), лимфоидные образования кожи, печени. Общая масса лимфоидной ткани сопоставима с массой печени и содержит 10^{13} лимфоцитов.

Все клетки крови, в том числе и лимфоциты, возникают из *гемопоэтических стволовых клеток* (ГСК), которые находятся у эмбрионов в печени и костном мозге, а у взрослых только в костном мозге. Основной их маркер CD34, а также CD117 (c-kit – рецептор фактора стволовых клеток с тирозинкиназной активностью III класса). Из ГСК под влиянием различных цитокинов возникают предшественники лимфоцитов (Т- и В-типа), а также других лейкоцитов и эритроцитов (рис. 3.1). Развитие и созревание (дифференцировка) лимфоидной ткани у новорожденных происходит под влиянием микроорганизмов, заселяющих слизистые оболочки. У животных – гнотобионтов, выращенных в стерильных, безмикробных условиях, лимфатические узлы остаются недоразвитыми.

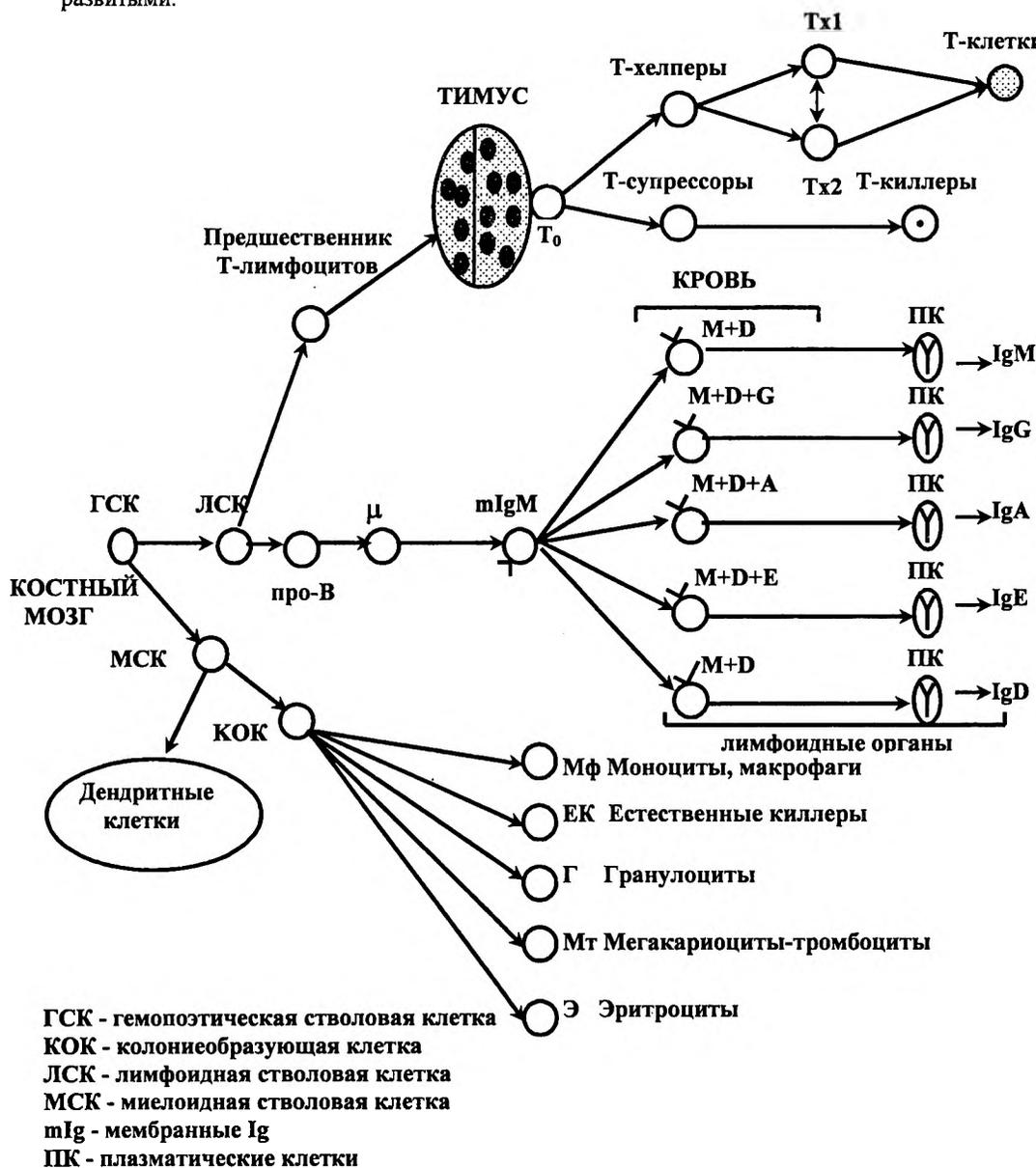
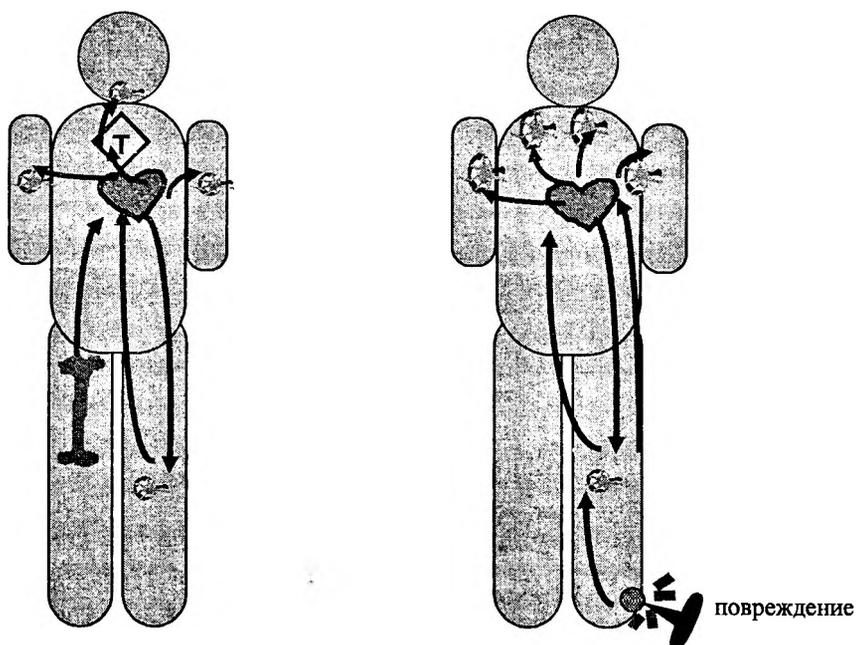


Рис. 3.1. Этапы развития клеток, принимающих участие в иммунном ответе

Лимфоциты неоднородны. Различают две их популяции: *T-лимфоциты*, которые дифференцируются в тимусе («тимусные») и *B-лимфоциты*, созревающие в костном мозге. Процесс первичной дифференцировки и созревания обозначается как *лимфопоэз*. Деление лимфоцитов и последующая дифференцировка под влиянием антигенов с образованием иммунных лимфоцитов и антител – *иммунопоэз*.

Рециркуляция лимфоцитов. Лимфоциты – автономные клетки, постоянно рециркулирующие в организме из лимфоидных органов в кровь и обратно (рис. 3.2).



Из тимуса (Т) и костного мозга (В) наивные лимфоциты попадают в кровь и лимфу и заселяют периферические органы

При инфекции первыми вовлекаются клетки периферических лимфоузлов путем рециркуляции обеспечивающие системный ответ

Рис. 3.2. Роль рециркуляции лимфоцитов в иммунитете

Через лимфатический узел за 1 час проходит около 10^9 лимфоцитов. Миграция лимфоцитов имеет большой биологический смысл – это обмен информацией, перенос активных субстанций, генерализация иммунного ответа. В лимфатических узлах местом миграции лимфоцитов из сосудов и обратно служит высокий эндотелий посткапиллярных вен. Миграция осуществляется при участии адгезинов, интегринов и селектинов и особых хоминг-рецепторов (home – дом), определяющих место «проживания» конкретных лимфоцитов: слизистая оболочка, кожа, печень, лимфатический узел, что создает определенные фенотипические отличия лимфоцитов, необходимые им для выполнения функций в соответствующих тканях.

Костный мозг – основная структура, где из ГСК образуются все форменные элементы СИ – лейкоциты, а также эритроциты. Направления дифференцировки ГСК определяются микроокружением и секретируемыми местно цитокинами. Большинство ГСК находится на периферии костномозгового канала. Вокруг артериол преобладают предшественники лимфоцитов и моноцитов, а гранулоцитарные располагаются в центре гемопозитических островков. Основу стромы костного мозга образуют ретикулярные клетки, образующие сеть, в которой находятся созревающие предшественники различных лейкоцитов. Цитокины стромы индуцируют их созревание.

В костном мозге имеется 55-70% миелоидных и 10-18% лимфоидных клеток. Среди последних преобладают предшественники В-клеток, некоторые из них в цитоплазме имеют μ -цепь или преимущественно IgM-иммуноглобулины на поверхности. В течение суток может образоваться 20-40 млн В-клеток, часть которых разрушается путем апоптоза.

Зрелые CD3 T-клетки составляют 3-4% всех клеток в костном мозге и попадают из крови, среди них больше CD8⁺ (Т-супрессоры), чем CD4⁺ (Т-хелперы), они стимулируют или супрессируют созревание ГСК в конкретные популяции. Циркулирующие гормоны тимуса и местные цитокины стимулируют появление предшественников Т-клеток, которые мигрируют в тимус, где превращаются в зрелые Т-лимфоциты.

Лимфатические узлы являются важнейшими органами системы иммунитета, расположенными по всему телу у ворот различных органов и в соединительной ткани. Через афферентные лимфатические сосуды, дренирующие соответствующий регион, ткани или органы, они собирают лимфу в свой капсулярный синус и «профильтровывают» ее в своих морфологических структурах. В дальнейшем она через афферентный сосуд и грудной лимфатический проток попадает в кровь нижней полой вены и общий кровоток. Именно в регионарную лимфу, в которой много Т-хелперов (85%), попадают различные антигены, проникшие через барьеры эпителия кожи и слизистых оболочек, а с ней в лимфатический узел.

В лимфатических узлах имеются *корковая, паракортикальная и мозговая* зоны (рис. 3.3).

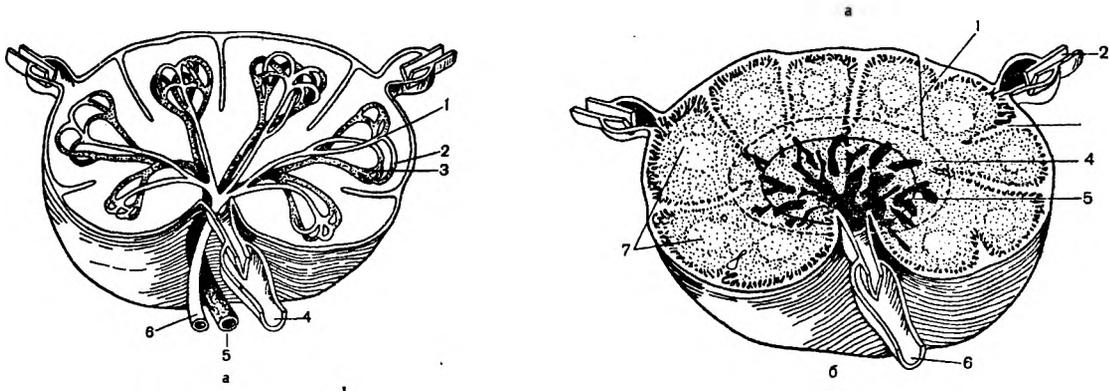


Рис. 3.3. Структура лимфатического узла (по Л. Йезер, 1990 г)

a – система сосудов: 1 – артериола, 2 – посткапиллярная венула, 3 – венула, 4 – эфферентный лимфатический сосуд, 5 – вена, 6 – артерия; *б* – тимусзависимые и тимуснезависимые зоны: 1 – тимуснезависимая зона (кора), 2 – афферентный лимфатический сосуд, 3 – трабекула, 4 – тимусзависимая зона, 5 – мозговой слой, 6 – афферентный лимфатический сосуд, 7 – зародышевые центры.

В корковой зоне, разделенной трабекулами на сектора, находятся лимфоидные фолликулы, образованные скоплением делящихся В-лимфоцитов. В строме этих фолликулов имеются антигенпредставляющие фолликулярные дендритные клетки, длительно сохраняющие антиген.

До стимуляции антигеном фолликулы небольшие – *первичные*. Под его влиянием антигенов В-лимфоциты пролиферируют и образуют *герминативные центры*. После затихания иммунного ответа фолликул уменьшается в размерах, становится *вторичным*.

В *паракортикальной*, Т-зависимой зоне локализуются Т-лимфоциты, преимущественно Т-хелперы. Эта зона снабжена посткапиллярными венулами, эндотелий которых становится высоким (HEV – high endothelial venules) при иммунном ответе (стимуляции антигеном). Через такие венулы лимфоциты из крови мигрируют в эту зону. В ее строме имеются антигенпредставляющие для Т-лимфоцитов *интердигитальные дендритные клетки* костномозгового происхождения.

Мозговая зона содержит мягкотные тяжи, где присутствуют В- и Т-лимфоциты, другие лейкоциты и макрофаги, а после стимуляции антигенами – плазматические клетки.

Лимфатический узел служит центральным местом развития иммунного ответа. Несмотря на относительную избирательность локализации Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, они взаимодействуют при попадании антигена и формируют В-клеточный (антитела) или Т-клеточный (Тх1) ответ. Формирование этого ответа сопровождается увеличением лимфатического узла – воспалением (лимфаденит). Если в него попадает много бактерий, он может стать гнойным (инфильтрация нейтрофилами).

При Т-клеточном типе иммунного ответа на антиген наблюдается гиперплазия паракортикальных Т-зон лимфоузла, а при гуморальном ответе с преимущественным образованием антител гиперплазируются В-зоны – лимфоидные фолликулы, появляется много плазмочитов.

Селезенка. Если лимфатические узлы – «фильтры» лимфы, то фильтром крови, плазмы, эритроцитов, лейкоцитов, где могут содержаться различные антигены, связанные с белками и клетками, служит селезенка. В ней происходит эритро- и миелопоэз. Лимфоциты заселяют ее в позднем эмбриональном периоде и у новорожденных. Они окружают центральные артерии, выходящие из трабекул. Эти артерии на границе белой и красной пульпы (маргинальная зона) разветвляются на более мелкие, в дальнейшем переходящие в капилляры, из которых кровь собирается в венозные синусы красной пульпы и далее в вену. Через эндотелий капилляров лимфоциты мигрируют в лимфоидные муфты и обратно (рис. 3.4).

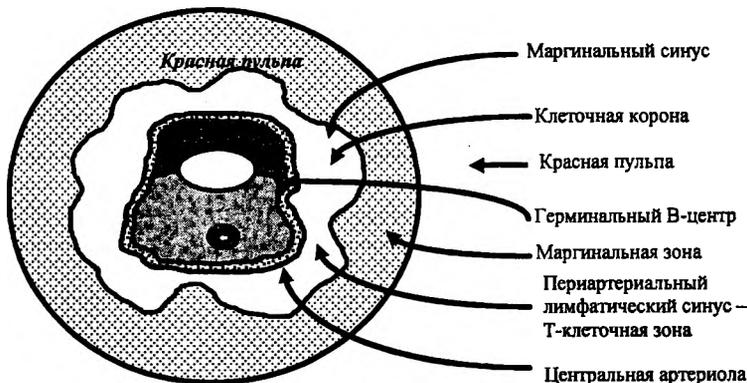


Рис. 3.4. Селезенка, белая пульпа

В красной пульпе осуществляется миелопоэз, а в ее мягкотных шнурах имеется много лейкоцитов (лимфоциты, плазмциты, макрофаги, гранулоциты). В маргинальной зоне преобладают лимфоциты (Т-супрессоры/цитотоксические) и много дендритных клеток, которые связывают, сохраняют антигены и переносят их в белую пульпу.

Белая пульпа представлена центральными артериолами и лимфоидными муфтами. Периадериолярно муфты образованы Т-лимфоцитами (Т-хелперы), а ближе к венозным синусам находятся лимфоидные фолликулы с В-лимфоцитами.

В селезенке 35% лимфоцитов – Т-клетки, а 65% – В-клетки.

Структуры местного иммунитета

Особенностью лимфоидной ткани слизистых оболочек является наличие «мукоза – ассоциированной лимфоидной ткани», ее тесный контакт с эпителием, через который проникают антигены и который может участвовать в представлении антигенов. Другой ее особенностью является отличие в субпопуляционном спектре лимфоцитов и их функциях. Местами общения лимфоцитов и бактерий в кишечнике служит слизистая оболочка и эпителий, покрывающий пейеровы бляшки, а в бронхах – эпителий, покрывающий места расположения бронхоассоциированной лимфоидной ткани, в миндалинах – эпителий крипт. Эти места эпителия всегда инфильтрированы лимфоцитами, которые взаимодействуют с антигенами, находящимися на нем микроорганизмов.

Миндалины (две небные, язычная, глоточная, две трубные) образуют лимфоидное глоточное кольцо Пирогова-Вальдейера. Кроме миндалин в стенках носоглотки имеются многочисленные лимфоидные узелки (1-2 мм). Лимфоидное кольцо сформировано у детей уже к 8 месяцам. На поверхности эпителия небных миндалин видны отверстия крипт. Крипты миндалин покрыты многослойным плоским эпителием, глубоко проникают в лимфоидную ткань. Площадь их – до 300 см². В просвете – клеточный детрит и микробы. В глоточной миндалине имеются лакуны, покрытые многоядным мерцательным эпителием. В эпителии постоянно присутствуют межэпителиальные Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺). Они взаимодействуют с отростками эпителиальных клеток и антигенами микроорганизмов, имеющимися в крипах и лакунах. Такое взаимодействие стимулирует лимфоидную ткань в физиологических пределах. Среди клеток эпителия имеются особые М-эпителиоциты, которые связывают и представляют антигены. В ткани миндалин имеются В-зоны (первичные и вторичные лимфоидные фолликулы) и межфолликулярные скопления Т-лимфоцитов; всего около 40-60% В-лимфоцитов и 30-50% Т-клеток. Структурно-функциональными образованиями миндалин служат *криптолимфоны* (эпителий крипты – межэпителиальные и субэпителиальные лимфоциты – Т- и В-клеточные зоны), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов миндалин под влиянием антигенов микробов, находящихся в крипах. Лимфоциты мигрируют в крипты через поры базальной мембраны их эпителия. Из них «обученные» антигенами лимфоциты через отводящие лимфатические сосуды поступают в слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

В центрах размножения миндалин преобладают В-лимфоциты, которые чаще всего превращаются в плазмциты, синтезирующие IgA, в том числе секреторный. Миндалины регулируют взаимодействие эпителия, клеток СИ и антигенов внешней среды в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта и, возможно, наряду с пейеровыми бляшками, служат главными органами *мукозального иммунитета*. Из них «обученные» антигенами лимфоциты через отводящие лимфатические сосуды поступают в слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

В кишечнике имеются различные лимфоидные образования: пейеровы бляшки, солитарные фолликулы толстой кишки, лимфоидные структуры аппендикса, диффузно рассеянные лимфоидные клетки подслизистой оболочки. Все эти образования тесно взаимодействуют с регионарными лимфатическими узлами, лимфоидной тканью брюшины и сальника. В слизистой оболочке и непосредственно в эпителии имеется много лимфоцитов (10-40 на 100 эпителиоцитов), причем преобладают Т-лимфоциты (Т-хелперы и Т-супрессоры). В эпителии, покрывающем *пейеровы бляшки*, имеются М-эпителиоциты, связывающие и представляющие антигены глубже лежащим Т- и В-лимфоцитам субэпителиальной зоны купола бляшки. Под этим куполом находится зона Т-лимфоцитов (преимущественно Тх чаще с αβ ТCR, но около 5% из них имеют γδ-рецептор). В центре этой зоны имеется артериола. Еще глубже находится В-зона с фолликулом. В-лимфоциты преобладают в пейеровой бляшке (до 70%). Созревая в плазмциты, они синтезируют секреторные IgA и IgE.

Ежедневно В-лимфоциты слизистой оболочки кишечника синтезируют до 3 г IgA и более 90% всего IgE.

Кроме того, диффузно в lamina propria слизистой оболочки и в подслизистой преимущественно находятся В-1 лимфоциты (субпопуляция В-лимфоцитов, заселившая брюшную и плевральную полость в эмбриональном периоде).

В 1 мм³ слизистой оболочки имеется до 100 млн лимфоцитов. Среди ее эпителиальных клеток присутствуют интраэпителиальные Т-лимфоциты, обычно несущие молекулы CD8⁺ (до 90%), αβ ТКР или γδ ТКР и имеющие молекулу адгезии к энтероцитам – HML-1 (human mucosal lymphocyte antigen-1).

Субэпителиально в слизистых оболочках находится много нелимфоидных клеток СИ. Это другие лейкоциты, дендритные клетки и макрофаги, которые способны представлять антигены Т-лимфоцитам и запускать местную иммунную реакцию.

В *синусоидах печени* присутствуют особые макрофаги – купферовские клетки, большая часть естественных киллеров (ЕК) и особые субпопуляции Т-клеток.

Кожа не только служит барьером, но и является иммунокомпетентным органом. Кератиноциты вырабатывают цитокины (ИЛ-1, 3, 6, 7, ГМ-КСФ и др.), особенно после стимуляции и повреждения; в кожу мигрируют Т-лимфоциты (CD4), несущие кожный хоминг-антиген CLA-1 (cutaneous lymphocyte antigen-1). В эпидермисе постоянно присутствуют Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК) – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), связывающие и обрабатывающие антиген (см. ДК).

В-лимфоциты: дифференцировка, функции

В-лимфоциты происходят из ГСК и дифференцируются в эмбриональной печени, затем в костном мозге. У птиц эти клетки созревают в Фабрициевой сумке (Bursa). Отсюда они и получили название «В-лимфоциты».

Различают В-1 и В-2 субпопуляции лимфоцитов. Среди В1 имеются В1а и В1b клетки.

В-1 субпопуляция возникает вне костного мозга из лимфоидной стволовой клетки (ЛСК) и локализуется в брюшной и плевральной полостях, сальнике, миндалинах. В1а-клетки имеют маркер CD5 и образуют иммуноглобулины класса IgM, IgA, IgG, которые служат низкоаффинными антителами к полисахаридам, липидам, белкам различных бактерий. Вероятно, это клетки естественного иммунитета, а образуемые иммуноглобулины – естественные антитела. Кроме того, иммуноглобулины, продуцируемые В-1 лимфоцитами могут быть аутоантителами при аутоиммунных заболеваниях.

В-2 субпопуляция – обычные В-лимфоциты имеют на поверхности Ig-рецепторы для распознавания антигена. При стимуляции антигенами они созревают в плазмциты, секретирующие иммуноглобулины – антитела.

В процессе *лимфопоэза* В-2 лимфоциты проходят несколько этапов: ЛСК → про-В-клетка → большая пре-В-клетка → малая пре-В-клетка → незрелая В-клетка → зрелый В-лимфоцит → плазмцит. Эти этапы созревания стимулируются микроокружением (клетками стромы) и цитокинами. На ранней про-В-клетке экспрессируется c-kit-рецептор для первого фактора роста (stem-cell factor) стволовой клетки. Затем на ней появляется рецептор для ИЛ-7, секретируемого клетками стромы – ключевого цитокина для про-В-клеток. На них возникают первые пан-В-клеточные маркеры – димеры полипептидов Igα и Igβ (CD79a и b) и CD19. Процесс созревания стимулируется ИЛ-3 и ИЛ-4. В цитоплазме и на мембране пре-В-клеток появляется тяжелая цепь для будущего mIgM, а на мембране ряд новых В-клеточных маркеров CD20, 21, 72 и др. Появление незрелых В-клеток характеризуется возникновением В-клеточного рецептора BCR (ВКР) – полноценного мономерного мембранного mIgM в комплексе со вспомогательными полипептидами Igα и Igβ. Этот mIgM может взаимодействовать с антигеном, а мембранные Igα и Igβ проводят сигнал в клетку, что ведет к апоптозу (программированной клеточной смерти) или к аутоolerантности.

Так удаляются высокоаутореактивные В-клетки и создается толерантность к своему. Процесс обозначают – *делеция клона*. Этого не происходит со зрелыми В-клетками, особенно если они получают дополнительные сигналы активации от Т-лимфоцитов (см. ниже).

На зрелых В-лимфоцитах экспрессируется IgD и другие маркеры (табл. 3.1). Из костного мозга зрелые В-лимфоциты с кровью попадают в лимфоидные органы, где находятся преимущественно в фолликулах. Под влиянием стимуляции антигенами (антигенспецифическая дифференцировка – *иммунопоэз*) на них экспрессируются другие иммуноглобулиновые рецепторы – IgG (четыре субкласса), IgA и IgE и они превращаются в *плазмциты*, синтезирующие антитела.

На всех этапах дифференцировка В-лимфоцитов определяется активацией и *перестройкой* соответствующих генов, контролирующих синтез тяжелой и легкой цепей IgM и других молекул. *Рearанжировка генов* определяет разнообразие этих молекул (см. ниже).

Предсуществует 10^9 - 10^{16} вариантов В-клеток, исходно запрограммированных на синтез иммуноглобулинов – антител определенной специфичности.

На зрелых В-лимфоцитах имеются мембраносвязанные иммуноглобулины (mIg), преимущественно mIgM и mIgD. В крови 5-15% В-лимфоцитов несут IgM, на многих дополнительно (или только один) присутствует mIgD. Только на 0,3-0,7% находится mIgG (к нему не относятся IgG, связанные через Fcγ-рецептор, их больше), редко встречается mIgA – 0,1-0,9% лимфоцитов.

В-лимфоциты через свои рецепторы могут стимулироваться Т-независимыми антигенами (липополисахаридами или полисахаридами) Эти антигены имеют линейно повторяющиеся структуры. С помощью Т-хелперов В-лимфоциты реагируют на остальные антигены.

В норме в крови у человека содержится 17-30% В-клеток от общего числа лимфоцитов.

Фенотип (маркеры) лимфоцитов человека

Структуры лимфоцитов	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
Рецепторы для антигенов	Иммуноглобулины классов М, D, G, А, CD79a (Ig α), CD79b (Ig β)	TCR, $\alpha\beta$ -тип TCR, $\gamma\delta$ -тип
Основные CD-маркеры лимфоцитов	CD19; CD20; CD22; CD72; CD40	CD2; CD3
Молекулы генов гистосовместимости (HLA-антигены)	Антигены класса I (HLA-A, B, C и др.) Антигены класса II (HLA-DR, DP, DQ)	HLA I класса – А, В, С и др., HLA II класса (после активации)
Маркеры субпопуляций	CD5; CD21 (CR2); CD1a, b, c	CD4; CD5; CD7; CD8; CD1a, b, c; CD45RA (наивные); CD45R0 (памяти)
Частые рецепторы и ферменты	CD10 (Zn-металлопротеиназа); CD21 (CR2); CD32 (Fc γ RII); CD23 (Fc ϵ RII); CD35 (CR1); CD73 (экто-5'-нуклеотидаза); CD95	CD28; CD26 (дипептидилпептидаза IV); CD44 (рецептор хоминга); CD73; CD90 (Yhy1); CD95; CD99
Молекулы адгезии	CD11a/CD18 (LFA-1) CD11b/CD18 (Mac-1) VLA-2, 3 и 4 CD29/CD49 CD31 (PECAM-1) CD34 CD58 (LFA-3) CD62L (L-селектин) CD80 (B7.1) CD86 (B7.2) CD102 (ICAM-2)	CD11a/CD18 (LFA-1) CD11c/CD18 (CR4) VLA-2, 4, 5 и 6 CD29/CD49 CD54 (ICAM-1) CD58 (LFA-3) CD56 (N-CAM) CD31 (PECAM) CD48 CD54 (ICAM-1) CD50 (ICAM-3) CD62L (Lселектин)
Маркеры активации	CD25, CD30, CD40, CD54, CD69, CD70, CD126, CD130, молекулы HLA II класса	CD25; CD69; CD71; CD95 (Fas, APO-1); CD99; HLA-DR, DQ, DP
Рецепторы для цитокинов (на активированных клетках)	CD25/122/132 (для ИЛ-2; $\alpha/\beta/\gamma$) CD119 (для γ -интерферона) CD121b (для ИЛ-1, тип II) CD124/132 (для ИЛ-4) CD125 (для ИЛ-5, α/β) CD126/130 (для ИЛ-6) CD127/132 (для ИЛ-7)	CD117 (с-kit, для ФСК) CD121a (для ИЛ-1, тип I) CD25/122/132 (для ИЛ-2) CD124/132 (для ИЛ-4) CD127/132 (для ИЛ-7) CD129/132 (для ИЛ-9)

Иммуноглобулины и антитела

Иммуноглобулины (антитела) – это большое семейство белков, которые синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Иммуноглобулины находятся в крови и при электрофорезе сыворотки крови они образуют фракцию γ -глобулинов. Часть особых иммуноглобулинов - секреторных – присутствует во всех секретах, продуцируемых слизистыми оболочками (слезная жидкость, слизь носа, бронхов, кишечника, половых органов). Свободные иммуноглобулины-антитела могут связываться лейкоцитами и другими клетками специальными Fc-рецепторами (см. ниже). В отличие от них, на В-клетках имеются мембраносвязанные mIg (см. выше). Из-за сходства в строении они входят в суперсемейство *иммуноглобулинов* вместе с Т-клеточным рецептором и рецепторами для цитокинов. В структуре иммуноглобулиновой молекулы различают 2 тяжелые (H - heavy) и 2 легкие (L - light) полипептидные цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Существуют 2 вида L-цепей (χ -каппа и λ -лямбда) и 5 разновидностей H-цепей – гамма (γ), мю (μ), альфа (α), эпсилон (ϵ) и дельта (δ). Тяжелые цепи определяют принадлежность иммуноглобулинов к соответствующему классу: IgG – тяжелая цепь – γ , IgA – α , IgM – μ , IgD – δ , IgE – ϵ (рис. 3.5).

В цепях молекулы иммуноглобулинов различают константные (constant) и переменные (variable) фрагменты. Отдельные замкнутые в виде сфер участки цепей иммуноглобулина получили название *доменов*. Различают CL, CH1, CH2 и CH3 домены, а в IgM и IgE и CH4 домены, в V-фрагменте – VH и VL домены (в зависимости от цепи). Гипервариабельные участки (части замены аминокислот) доменов тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей иммуноглобулинов (регионы, определяющие комплементарность – CDR) формируют *активный центр* молекулы иммуноглобулина (антитела). Это полость длиной 6 нм, шириной 1-1,7 нм, глубиной 0,6-0,7 нм, в которую вмещается детерминанта (*эпитоп*) антигена. Структуры активного центра Ig, которые непосредственно соединяются с эпитопом антигена называют – *паратоп*. Их соединение обеспечивается адгезией структур на основе физико-химических взаимодействий.

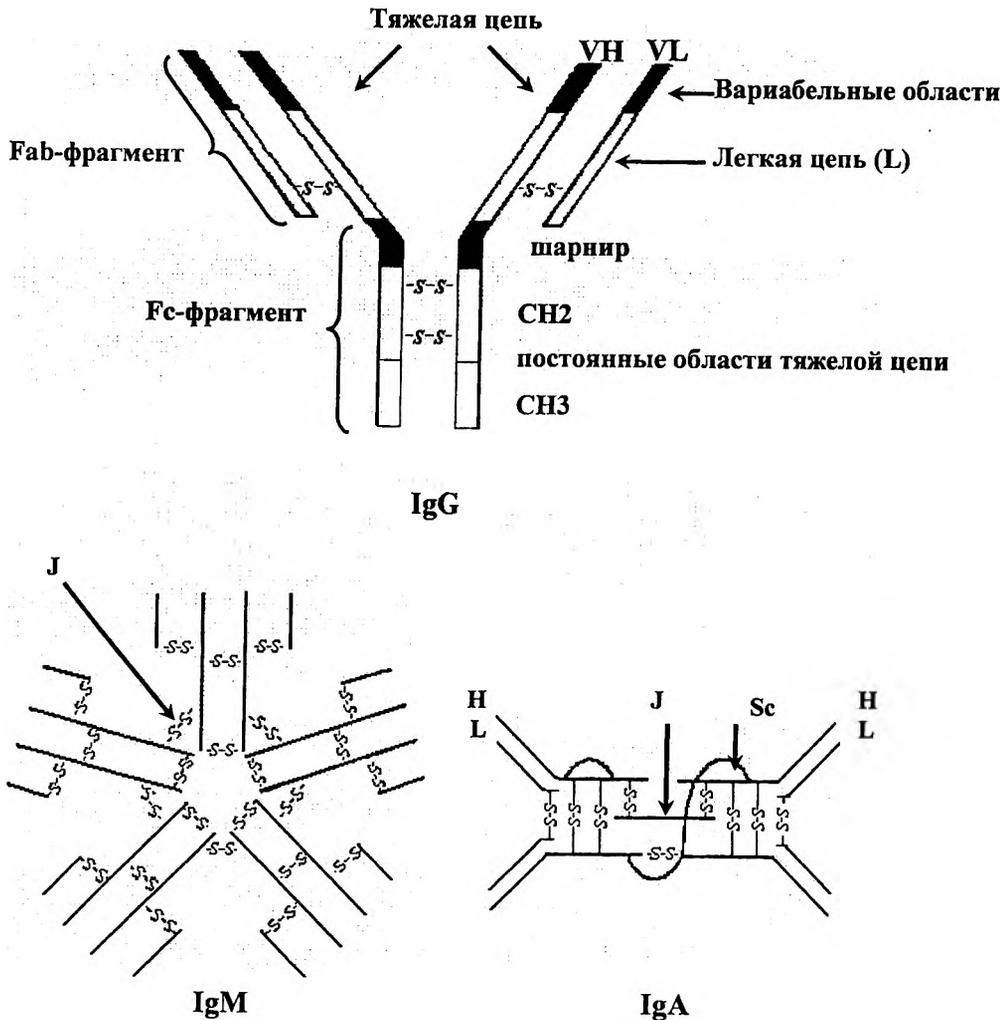


Рис. 3.5. Структура молекул иммуноглобулинов (J – соединяющая цепь, Sc – секреторный компонент) (объяснения в тексте)

Между CH1 и CH2 доменами тяжелой цепи локализуется подвижный – “шарнирный” участок молекулы иммуноглобулина, чувствительный к протеолитическим ферментам (папаину, пепсину, трипсину). Под действием папаина молекула иммуноглобулина расщепляется на 2 Fab-фрагмента (Fragment antigen binding – фрагмент, связывающий антиген) и Fc-фрагмент (Fragment crystallizable – фрагмент кристаллизирующийся).

Когда молекула Ig связывает антиген, CH2 домен Fc-фрагмента иммуноглобулина активирует комплемент по классическому пути, а CH3 домен может связываться с Fc-рецепторами, имеющимися на лейкоцитах и других клетках.

Иммуноглобулины класса G (м.м. 150 кДа) составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови (75-85%) – 10 г/л (8-12 г/л). Они неоднородны по строению Fc-фрагмента и различают их четыре суб-класса: G1, G2, G3, G4, процентное соотношение которых – 60:20:15:5.

Снижение концентрации IgG обозначается как *гипогаммаглобулинемия* IgG, увеличение – *гипергаммаглобулинемия* IgG. Антитела класса IgG появляются в большом количестве при вторичном иммунном ответе, поэтому основную массу антител против бактерий, их токсинов и вирусов составляют IgG. При образовании комплекса с антигеном IgG активирует комплемент по классическому пути. IgG является единственным иммуноглобулином, проникающим через плаценту в организм плода. Будучи антителом, он защищает новорожденных и детей раннего возраста от инфекций и составляет основную массу иммуноглобулинов в крови. Поэтому препараты IgG (в чистом виде) применяются с заместительной целью при дефиците этих иммуноглобулинов и в случае тяжелых инфекций.

С другой стороны, они используются для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний, так как подавляют иммунный ответ. Следовательно, эти иммуноглобулины выполняют регуляторную роль, создавая условия для нормального иммунного ответа.

Иммуноглобулины класса M (м.м. 950 кДа) содержатся в сыворотке крови в концентрации от 0.8 до 1.5 г/л, в среднем – 1 г/л. В крови они находятся в виде пентамеров, состоящих из 5-ти мономеров, соединенных J-цепью (рис. 3.5). Такие молекулы содержат 10 активных центров и могут связывать больше антигенных детерминант (от 5 до 10). Антитела IgM синтезируются в организме при первичном иммунном ответе, низкоаффинны, но высокоavidны из-за большого числа активных центров. В комплексе с антигеном они более эффективно активируют комплемент по сравнению с IgG. Мономеры IgM являются рецепторами В-клеток.

Иммуноглобулины класса А (м.м. 160 kDa) имеются в крови и секретах слизистых оболочек. В сыворотке крови содержится 2 г/л (от 1,5 до 3 г/л) IgA (субклассы A₁ и A₂). В крови IgA присутствуют в виде мономеров, а в секретах в форме димеров и тримеров (рис. 3.5). Димеры характеризуются наличием дополнительной J-цепи, спивающей два мономера в районе Fc-фрагмента, и секреторного компонента, который присоединяется к IgA в эпителиальной клетке. Он (гликопротеид) обеспечивает прохождение IgA через эпителиальную клетку и защиту его от расщепления протеолитическими ферментами секретов. Секреторные IgA (sIgA), будучи антителами, формируют местный иммунитет, препятствуют адгезии микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, опсонизируют микробные клетки, усиливают фагоцитоз. Кроме этого, они препятствуют адсорбции и репродукции вирусов в клетках эпителия. Ежедневно в слизистой оболочке кишечника синтезируется до 3 г секреторного IgA. Большое количество его выделяется со слюзью из носа. Новорожденные получают секреторный IgA с молоком матери.

Иммуноглобулины класса D (м.м. 185 kDa) содержатся в сыворотке крови в концентрации 0,03-0,04 г/л. Они служат рецепторами созревающих В-лимфоцитов. Количество IgD увеличивается при некоторых вирусных инфекциях.

Иммуноглобулины класса E (м.м. 190 kD) присутствуют в сыворотке крови в концентрации около 0,00005 г/л или от 0 до 100 МЕ/мл (одна международная единица равна 2,4 нг). При аллергии (см. тему 5) их содержание в крови увеличивается и многие из них специфичны к аллергену, т.е. являются антителами. Эти IgE-антитела отличаются по строению (степени гликозилирования) от обычных IgE-иммуноглобулинов. IgE имеются в секрете слизистых оболочек носа, бронхов, кишечника, среди них много антител против аллергенов.

У **новорожденных** в крови имеется только материнский IgG (8-10 г/л); уровень его снижается к 5-6 месяцам (до 5 г/л), а затем увеличивается за счет синтеза собственного IgG. Количество IgM очень небольшое (0,02-0,1 г/л), к году уровень их увеличивается, IgA и IgE – отсутствуют. В возрасте 2-х лет уровень всех иммуноглобулинов близок к нормам взрослых, а полностью соответствует им к 10 годам.

У пожилых здоровых людей уровни иммуноглобулинов существенно не изменяются, а возникшие сдвиги обусловлены заболеваниями.

Аллотипы иммуноглобулинов – это вариации в их строении у разных индивидуумов, обусловленные разными аллелями соответствующих генов, чаще постоянных доменов тяжелых и легких цепей.

Тяжелые γ -цепи IgG могут отличаться по G-маркеру (вместо аспарагина и глутамина в участке их цепи имеются глутамин и метионин).

Изотипы – классы и субклассы иммуноглобулинов, отличающиеся константными доменами цепей: например различия классов Ig по тяжелым цепям или изотипы каппа и лямбда легких цепей.

Переключение изотипа – изменение класса синтезируемого В-клетками иммуноглобулина в процессе иммунного ответа и созревания плазматической клетки (с IgM на IgA и IgG).

Fc-рецепторы для иммуноглобулинов-антител. Fc-рецепторы для иммуноглобулинов – важная группа молекул, находящихся на поверхности различных клеток, особенно лейкоцитов. Они связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных изотипов (классов). Их разновидности обозначаются греческими буквами соответственно обозначениям тяжелых цепей иммуноглобулинов, которые они связывают: Fc γ R связывает IgG, Fc μ R связывает IgM, Fc α R – IgA, Fc δ R – IgD, Fc ϵ R – IgE. Субтипы этих рецепторов обозначают прописными цифрами – Fc γ RI (CD64) Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16), Fc ϵ RI и Fc ϵ RII (CD23). В скобках указано каким CD-молекулам они соответствуют при выявлении моноклональными антителами. Каждый FcR состоит из нескольких субъединиц (α , β , γ) и иногда переходит с мембраны в растворимую форму. Клетка, связавшая иммуноглобулин-антитело своим Fc-рецептором, может специфично взаимодействовать с соответствующим антигеном и выделять после этого медиаторы и ферменты.

Значительная часть иммуноглобулинов связана с Fc-рецепторами лейкоцитов и других клеток, тогда как несвязанные циркулируют в сыворотке крови, где их можно определить. При болезнях экспрессия Fc-рецепторов на клетках, как и концентрация иммуноглобулинов в крови, меняется; взаимоотношение «Fc-рецептор-иммуноглобулин» определяет их уровень в крови и на клетках, и от этого зависит развитие патологического процесса.

Резкие колебания уровней иммуноглобулинов и их субклассов в крови, не только при заболеваниях, но и стрессах, тяжелой физической нагрузке у спортсменов, могут быть обусловлены повышением экспрессии FcR на лейкоцитах и эндотелии и «вылавливанием» части Ig.

Наличие связанных Fc-рецепторами иммуноглобулинов-антител на мембранах позволяет несущим их клеткам специфично взаимодействовать с антигенами. Этот феномен давно известен в аллергологии – базофилы, связавшие IgE-антитела выделяют медиаторы (гистамин и др.) при взаимодействии с аллергенами (см. «аллергия»). Однако оказалось, что феномен представлен широко: любые клетки могут экспрессировать Fc-рецепторы (особенно после воздействия цитокинов), связывать антитела и взаимодействовать с соответствующими антигенами. Эндотелий, связавший антитела, будет реагировать на аллергены пищи и микроорганизмов, что в итоге приведет к стенокардии, инфаркту.

Следовательно, «Fc-рецепторная сеть» организма, представленная на клетках и изменяющаяся под влиянием стрессов, гормонов, цитокинов – уникальная реагирующая структура, сопоставимая с системой нервных рецепторов, так как высокое разнообразие экспрессируемых Fc-рецепторов для иммуноглобулинов, усиливается тонкой специфичностью связанных иммуноглобулинов-антител, что обеспечивает реакцию на конкретные вещества и антигены.

Антитела

Иммуноглобулины любого из 5 классов, специфично взаимодействующие с определенным антигеном, называют **антителами** (АТ).

Идиотипы – варианты антител, отличающиеся по V-доменам и активным центрам, они отражают их специфичность к антигену.

Популяция В-лимфоцитов состоит из большого числа отличающихся клонов, каждый из которых синтезирует антитела определенной специфичности. Поэтому существует несколько миллиардов вариантов антител разной специфичности. Такое разнообразие обусловлено генетическими рекомбинациями, мутациями V-региона и вариантами транспозиции генов иммуноглобулинов. В предшественниках В-лимфоцитов гены, кодирующие разные области (домены) пептидных цепей антител, расположены не рядом друг с другом, так, кластеры генов легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов находятся в различных хромосомах.

При дифференцировке лимфоцитов наблюдается перенос генов (транспозиция) и их объединение. Три группы генов в хромосоме 2 образуют участок, ответственный за синтез *легкой kappa-цепи* Ig: 1) около 250 зародышевых V-генов, каждый из которых кодирует 94-95 аминокислотных остатков; 2) 5 J-(joint-соединение)-мини-генов, один из которых неактивный – псевдоген; остальные кодируют фрагменты из 12-14 остатков аминокислот; 3) C_κ-ген кодирует постоянный фрагмент каппа-цепи. Рекомбинация начинается с объединения одного из V_κ-гена с одним J-мини-геном. Это происходит путем «делекции» – удаления тех нуклеотидов, которые находятся между ними с помощью ферментов – эндонуклеаз, детерминируемых генами RAG1 и RAG2. В результате формируется V_κ-локус, состоящий из трех экзонов. Возможное число вариантов κ-цепи – 250×5=1225. Для лямбда-легких цепей (гены в хромосоме 22) известны два локуса, в каждом из них есть один V_λ-ген и по два J- и C-гена. Однако рекомбинация сходна.

Структурная организация генов для *тяжелых цепей* иммуноглобулинов аналогична. Варибельный участок тяжелой (H) цепи синтезируется под контролем трех случайно объединенных генов V, D (diversity) и J, каждый из которых существует в виде многих аллелей (V_H - около 500, D до 20, J до 6) (рис. 3.6). Вначале объединяются D- и J-сегменты (мини-гены), а затем DJ с V-геном (это перестройка контролируется особыми генами рекомбинации – RAG1 и RAG2). После этого VDJ-генный комплекс на ранних этапах созревания В-лимфоцита сливается с геном, контролирующим постоянную область C_H. В результате может образоваться приблизительно – 500×20×6=60000 вариантов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

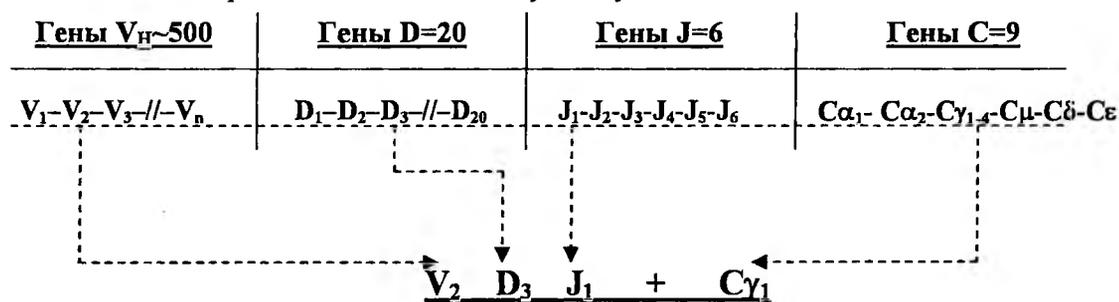


Рис. 3.6. Объединение (транспозиция) генов тяжелой цепи IgG

Разные тяжелые и легкие цепи тоже соединяются случайно, поэтому число вариантов иммуноглобулинов связывающих разные антигены, т.е. антител увеличивается до 2×10^8 и более. Их разнообразие формируется за счет:

- исходной множественности V-генов и их гипермутабельности (в V_H-гене – 2-4%);
- комбинаций V-генов с различными J и D сегментами;
- использования разных рамок считывания и вставок;
- комбинаций V-доменов легких и тяжелых полипептидных цепей.

Сформировавшиеся комплексы генов VJ легкой и VDJ тяжелых цепей иммуноглобулинов на ранних этапах дифференцировки В-лимфоцита определяют его потенциальную специфичность к антигену. Однако при антигенной стимуляции и пролиферации В-клеток возникают очень частые *соматические мутации* в их V-генах (процесс гипермутации). В результате те В-клетки, которые образуют антитела с большим сродством к антигену, стимулируются, подвергаются селекции и поэтому увеличивается *аффинность* (сродство, сила связывания) антител – «*созревание аффинности*». Процесс мутаций приводит к увеличению специфичности и разнообразия антител, их варибельность в итоге достигает 10^{17} вариантов.

При созревании В-лимфоцитов под влиянием антигена синтез IgM переключается на другие классы Ig. Для этого VDJ-ген объединяется с CH-генами других классов Ig. Возможно объединение разных VDJ-генов с одинаковым CH-геном, что формирует разные специфичности антител.

Различают *естественные* и *иммунные* антитела. Естественные АТ находятся в организме без предварительного введения антигена (иммунизации). Примером таких АТ являются α- и β-изогемагглобулины сыворотки крови человека I группы, направленные против А и В антигенов эритроцитов людей других групп крови (II-IV) - это чаще антитела класса IgM. У человека есть также IgM-антитела против эритроцитов животных. Встречаются естественные антитела против микробов, которые служат факторами естественного и видового иммунитета. Такие IgM-антитела образует В-1 субпопуляция лимфоцитов.

В небольшом количестве в крови имеются «нормальные АТ», способные взаимодействовать с собственными антигенами организма (аутологичные АТ), они стимулируют дифференцировку клеток.

Иммунные АТ накапливаются и выявляются в сыворотке крови после предварительной иммунизации антигенами. Они связываются с нативными антигенами. Различают несколько видов таких АТ. *Противоинфекционные АТ* образуются после попадания в организм антигенов микробов, вирусов, простейших, грибов, токсинов. Соответственно различают антибактериальные, антитоксические, антивирусные и другие АТ.

Неинфекционные антигены тоже вызывают появление в организме антител. Среди таких антител различают *ксеногенные* (антивидовые - против АГ другого вида), *аллогенные* (внутривидовые - против изоантигенов одного вида) и *аутоантитела* (к собственным антигенам организма).

Каждое антитело может связывать разные антигены.

В зависимости от оптимальной температуры взаимодействия с антигеном различают *холодовые* (реакция от 0 до 18°C) и *тепловые* (37°C) антитела.

Холодовые антитела проявляют цитотоксическую активность при 3-15°C в присутствии комплемента. Чаще это IgM, реагирующие с аллогенными лимфоцитами (изолимфоцитотоксины), или аутолимфоцитотоксины, которые выявляются при аутоаллергических заболеваниях. Холодовые аутолимфоцитотоксины могут разрушать лимфоциты при переохлаждении организма и в условиях гипотермии и тем самым подавлять иммунитет (*феномен простуды*).

Механизмы действия антител:

- нейтрализация активных центров токсинов (токсиннейтрализующий эффект);
- образование комплекса антиген-антитело, который активирует комплемент с последующим лизисом клетки (литический эффект при участии комплемента);
- опсонизация объектов фагоцитоза (усиление фагоцитоза);
- связывание с Fc-рецепторами лейкоцитов, которые приобретают способность специфично взаимодействовать с антигенами ("вооружающий" эффект антител);
- антирецепторные антитела, связываясь с соответствующим рецептором, блокируют или стимулируют функцию клетки (блокирующие и стимулирующие эффекты);
- антитела обладают собственной ферментативной активностью и могут расщеплять (медленно) некоторые субстраты (*абзимная активность*).

Бивалентные АТ (обычно класса Ig G), имеющие 2 активных центра, получили название *полных АТ*. Наряду с ними существуют моновалентные *неполные АТ*, у которых действует один связывающий активный центр из-за пространственной блокировки второго центра.

Сила связывания (средство) одного активного центра АТ с эпитопом антигена получила название **аффинности (аффинитета)**. **Прочность** связывания всей иммуноглобулиновой молекулы с антигеном называется **авидностью (авидитетом)**. Обычно она прогрессивно увеличивается с увеличением количества активных центров в иммуноглобулиновой молекуле. Отсюда наибольшей авидностью обладают IgM.

При иммунизации антигеном в сыворотке крови появляется широкий спектр АТ с различной аффинностью. Это обусловлено тем, что антиген стимулирует большое количество клонов В-клеток. Получаемые таким образом поликлональные иммунные антитела и сыворотки представляют смесь иммуноглобулиновых молекул различных классов.

Иммунные комплексы образуются при взаимодействии активных центров (паратопов) антител и детерминант (эпитопов) антигенов в нейтральной среде (рН 7,2-7,3) за счет связей Ван-дер-Ваальса (нековалентная связь – наименьший энергетически выгодный радиус между атомами), водородных (атомы водорода в составе функциональных групп), электростатических и гидрофобных. При изменении рН среды в кислую (менее 6,0) или щелочную (более 8,0) стороны иммунный комплекс распадается на свободные антиген и антитело.

Взаимодействия антител и антигенов вызывают феномены агглютинации, преципитации и лизиса. Иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути, связывая его C1q компонент C₂ доменом Fc-фрагмента IgG или IgM. Если эти Ig-антитела направлены против антигенов мембраны клетки, то она при этом лизируется (см. «комплемент»).

При обычном иммунном ответе иммунные комплексы (ИК) связываются CR-1-рецепторами эритроцитов и утилизируются в селезенке, а также Fc-рецепторами лейкоцитов (нейтрофилов, макрофагов), фагоцитируются и расщепляются. При их патологическом накоплении возникают «иммунокомплексные реакции» (см. раздел «аллергия»).

Моноклональные антитела (рис. 3.7) разработаны на основе соматической гибридной технологии. Такие АТ моноспецифичны, направлены к одному эпитопу АГ. Для их получения мышей иммунизируют изучаемым антигеном (в клеточной или растворимой форме). Из селезенки иммунизированных животных получают суспензию клеток, среди которых есть антителообразующие. Затем проводят слияние этих антителообразующих В-клеток, которые долго не живут, с В-клетками мышиной опухоли – плазматоцитами (делятся непрерывно, «бессмертные» клетки). Сама плазматоцитома к синтезу АТ не способна. Слияние геномов этих клеток под одной клеточной мембраной (с помощью полиэтиленгликоля) приводит к появлению гибридных клеток. Они приобретают способность к синтезу специфических антител (от иммунных В-лимфоцитов) и становятся долгоживущими, непрерывно делящимися (как плазматоцитома). Чтобы их выявить, взвесь клеток культивируют в специальной среде, в которой не растут обычные негибридные клетки.

Из выращенной смеси гибридных клеток выделяют по 1 клетке и помещают в одну лунку с жидкой питательной средой и размножают (клонировать). После роста клонов в их надосадочной жидкости ищут антитела к изучаемому антигену. После их обнаружения, в одной из лунок, соответствующий клон отбирают и размножают. Накопившийся клон клеток продуцирует моноклональные АТ специфичные к единственному эпитопу изучаемого антигена.

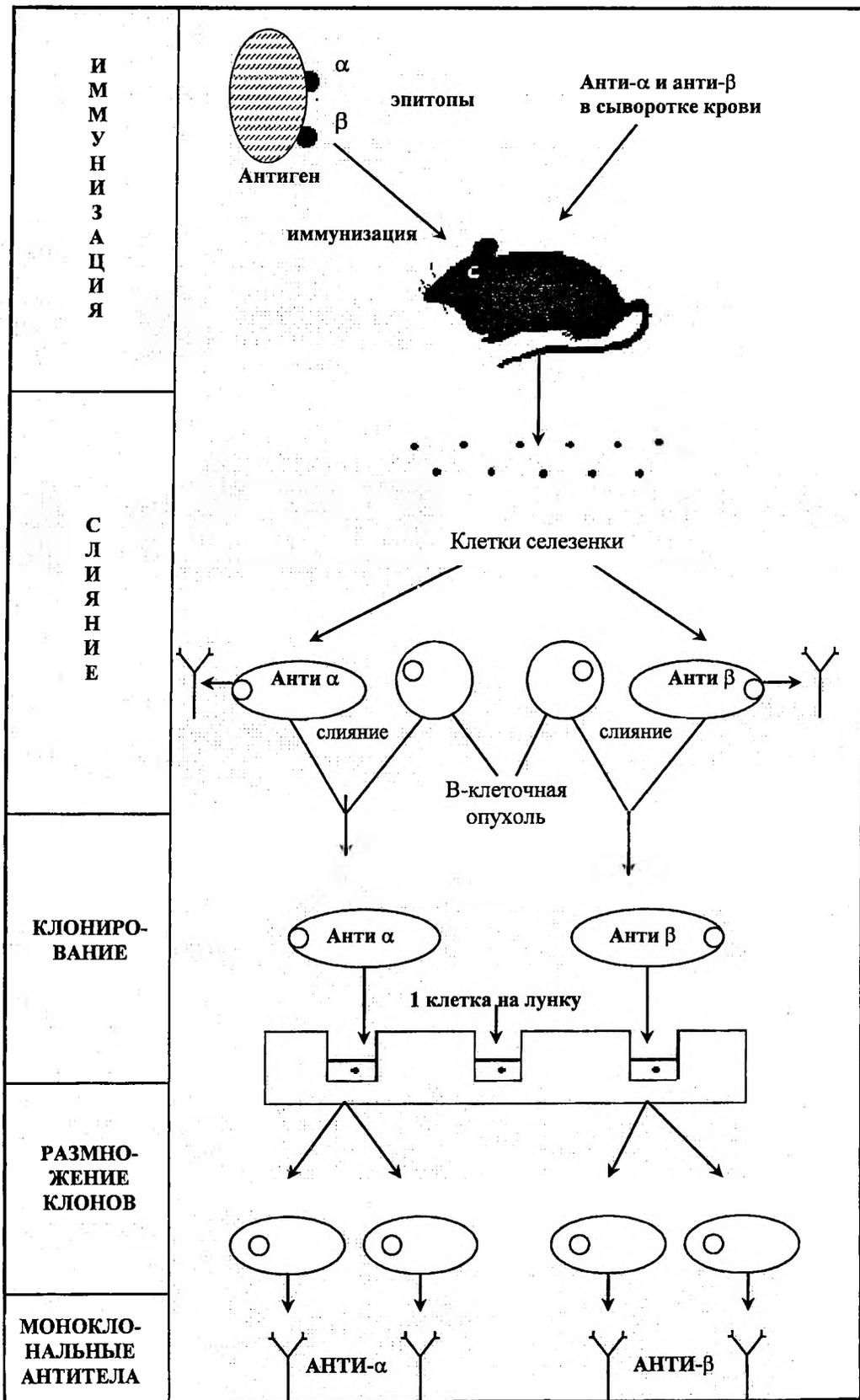


Рис. 3.7. Получение моноклональных антител (по А. Ройту, 1991)

Моноклональные АТ оказались исключительно удобным диагностическим средством. С их помощью выявляют антигены бактерии и вирусов, маркеры клеточных популяций, гормоны, медиаторы и т.д.

Для лечения их используют реже, так как после введения человеку они вызывают выработку АТ к иммуноглобулину мыши и аллергические реакции.

Получены гетерогбридомы (человеческая антиглобулинообразующая клетка + мышьяная опухолевая В-клетка), которые образуют антитела человека против нужных антигенов.

Квадромы – клетки, образующиеся при слиянии двух гибридом. Они синтезируют бифункциональные антитела, имеющие активные центры к разным антигенам.

Химерные антитела – искусственные антитела, в которых постоянная часть цепей синтезирована генами человека, а переменная – генами мышьяной гибридомы (МАТ). Они менее антигенны при лечении больных. Другим вариантом этих антител являются «замещенные», в которых только контактирующие с антигеном участки переменных доменов («минимально узнающие пептиды») являются мышьяными, а остальная часть молекулы человеческая.

Итак, В-клетки:

- в эмбриогенезе развиваются в печени, а постнатально в костном мозге
- аутореактивные В-клетки удаляются в результате «делекции клона» и клональной анергии
- стадии дифференцировки проходят путем реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов
- созревание сопровождается изменением экспрессии молекул адгезии и рецепторов под влиянием цитокинов стромы
- В-клетки созревают в герминальных центрах лимфоузлов, селезенки и др. при участии ДК и несут IgM-молекулы, IgD и другие иммуноглобулины – рецепторы на поверхности, которые могут взаимодействовать с антигенами
- конечная стадия дифференцировки – плазматические клетки – продуцируют иммуноглобулины – антитела различных изотипов (классов)
- локализируются в зародышевых центрах лимфоидных органов; Ig-несущие В-клетки циркулируют в крови и лимфе

Т-лимфоциты: дифференцировка, функции

Тимус имеет большие правую и левую доли и дольки, разделенные перегородками. Это лимфоэпителиальный орган, находящийся за грудиной и функционирующий только у эмбрионов и у детей до полового созревания, затем он подвергается инволюции. В каждой дольке по периферии расположены тимоциты – предшественники Т-лимфоцитов; в общей мозговой зоне находятся эпителиоидные клетки, вырабатывающие гормоны тимуса (см. рис. 3.1).

Эпителиоидные клетки корковой зоны происходят из эктодермы 3-го и 4-го бронхиальных выпячиваний, а мозговой зоны – из энтодермы 3-го и 4-го глоточных карманов. В коре эпителиоидные клетки служат «няньками» для тимоцитов (*nurse cells*) – тесно обнимают их своими отростками и секретируют α_1 -тимозин, тимулин, тимопоэтин. В мозговой зоне имеются плотные образования из ороговевающих эпителиоидных клеток – тельца Гассала (тельца вилочковой железы), функция которых неясна.

Ранние предшественники, пре-Т-лимфоциты несут CD34, CD7. На пре-Т-клетках, мигрирующих в тимус, появляется CD4 маркер, CD5 и CD2, а в тимусе и CD25. После поступления в тимус происходит *антигеннезависимая дифференцировка* Т-клеток под влиянием гормонов тимуса (α - и β -тимозины, тимулин, тимопоэтин). Здесь Т-лимфоциты дифференцируются в иммунокомпетентные клетки и приобретают способность к распознаванию антигена. На пре-Т-клетках («двойные негативные») появляются Т-клеточные рецепторы (ТКР), а в цитоплазме – CD3-комплекс молекул. Появление CD3 вместе ТКР на поверхности клетки указывает на переход пре-Т в стадию незрелых кортикальных тимоцитов. Такие тимоциты несут одновременно еще и CD4 и CD8 молекулы. Это «двойные позитивные» кортизончувствительные клетки, их фенотип: $\text{TKP}^+ \text{CD3}^+ \text{CD4}^+ \text{CD8}^+$. Кроме того, на них есть CD1, 2, 5, 7, 38 антигены. При контакте с эпителиоидными клетками мозгового вещества Т-лимфоциты, реагирующие на «свое», разрушаются путем запуска апоптоза (запрограммированная клеточная смерть при некоторых условиях активации клеток через CD95 – Fas антиген). Так исчезают аутореактивные клоны клеток и возникает толерантность к «своему». Оставшиеся Т-лимфоциты утрачивают CD4 или CD8 молекулы и становятся зрелыми Т-клетками. Сохранившие CD4 молекулы являются Т-хелперами-индукторами, а, имеющие CD8, – супрессорами/цитотоксическими. Из тимуса они мигрируют в периферические лимфоидные органы, в первую очередь в лимфоузлы, где заселяют преимущественно Т-зависимую паракортикальную зону. На периферии Т-лимфоциты могут «дозреть» под влиянием основного гормона тимуса – тимулина (нонапептид), который активируется ионами цинка.

Основные молекулы-маркеры, присутствующие на поверхности Т-лимфоцитов (см. табл. 3.1): CD2 (один эпителио-рецептор к эритроцитам барана), CD3, CD4 (у Т-хелперов), CD8 (у Т-супрессоров). На субпопуляциях зрелых Т-клеток встречаются CD5, 6, 7, 27, 43, 45, 58, 63, 73, 76, 122 молекулы. На Т-клетках памяти имеется вариант CD45 – CD45RO, а на неконтактировавших с антигеном «наивных» – CD45RA (реже CD45RB).

Часть Т-клеток экспрессируют CD28-молекулы – проводники сигнала активации. На активированных Т-лимфоцитах появляются рецепторы для ИЛ-2, HLA-антигены II класса, рецептор к трансферрину (CD71), CD26, на некоторых субпопуляциях CD38, CD54, CD69.

В норме у человека Т-лимфоциты составляют 60% (50-75%) всех лимфоцитов крови.

Т-лимфоциты неоднородны по функциям. Различают следующие основные их субпопуляции: T_0 (нулевые, тимические, «наивные», незрелые), Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-клетки памяти (см. рис. 1.1).

Т-хелперы (Тх) стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины. На поверхности Т-хелперов имеются те же маркеры, что и на остальных Т-лимфоцитах (CD2, CD3), а также свойственная им CD4-молекула адгезии, которая участвует как вспомогательная при взаимодействии с антигеном Т-клеточного рецептора (см. ниже), служит рецептором к ВИЧ-вирусу (СПИД) и к молекулам большого (главного) комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) других клеток. Кроме того, Тх имеют рецептор к IgM (FcμR). В норме у человека Тх составляют 34-45% лимфоцитов крови. Среди них различают Тх первого типа (Тх1), выделяющие ИЛ-2, ИЛ-12, γ -интерферон и другие, и в итоге обеспечивающие реакции Т-клеточного иммунитета; Тх второго типа (Тх2), секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и стимулирующие синтез антител (рис. 3.8).

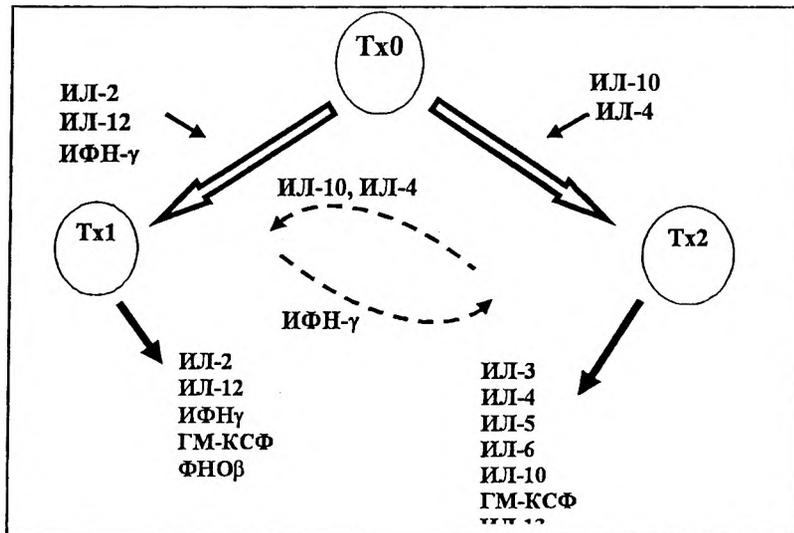


Рис. 3.8. Цитокины Т-хелперов первого и второго типа и их взаимодействия (указаны стрелками)

Выделяя γ -интерферон, ИЛ-2 и ИЛ-12, Тх1 стимулируют иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий. Тх2, усиливая выработку антител, активируют иммунитет против обычных бактерий, их токсинов, а также образование IgE-антител. У мышей между Тх1 типа и Тх2 типа существует антагонизм: при повышении активности одних, угнетается функция других. В итоге преобладают Т-клеточный (Тх1, Т-киллеры) или В-клеточный (Тх2, антитела) иммунитет, что во многом зависит от вида антигена. Правда у человека, в отличие от мышей, такое деление менее четкое из-за наличия Тх0, секретирующих одновременно ИЛ-2, ИЛ-4 и γ -интерферон. Преобладание активности Тх 1 над Тх2 у человека зависит от секреции цитокинов окружающими клетками (макрофагами, лейкоцитами, лимфоцитами). Стимуляция оптимальными и высокими дозами антигена чаще способствует дифференцировке Тх1, а низкими – Тх2.

В дифференцировке наивных Т-клеток на субпопуляции участвуют АПК. Если антиген представлен макрофагом, они превращаются в Тх1, а если В-лимфоцитом, то в Тх2.

Обнаружено особое семейство генов – TIM («T-cell, immunoglobulin domain, mucin domain – иммуноглобулиновый домен, муциновый домен»), которые кодируют гликопротеины поверхности клетки (сигнальные пептиды, иммуноглобулиноподобные и муциновые домены) и определяют ее дифференцировку. Повышение активности гена TIM-3 индуцирует дифференцировку Тх 1, а TIM-1 – Тх 2 типа.

Тх 1 и Тх 2 фенотипически отличаются по хемокиновым рецепторам. Тх 1 имеют хемокиновые рецепторы CCR5 для β -хемокинов RANTES, MIP1 α , MIP1 β и CXCR3 для хемокинов MIG, JP-10, 1-TAC.

Тх 2 несут CCR3 рецептор для β -хемокинов TARC и MDC; CCR8 рецептор для β -хемокинов А-3, J-309.

Кроме того, на Тх 1 имеется функционально активный рецептор для ИЛ-12 – $\beta_1\beta_2$, а неактивный его номер – β_1 на Тх 2. Однако последние имеют димерный активный рецептор для ИФН γ ($\alpha\beta$), а Тх 1 – его мономер (β). Дополнительно на Тх 2 в отличие от Тх 1 присутствует рецептор для ИЛ-1.

Тх 3-регуляторная субпопуляция (фенотип CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) при активации синтезирует ИЛ-10 и TGF β (трансформирующий фактор роста β). Синтез этих цитокинов и продукта гена Foxp4⁺-белка *скурфина*, ассоциирован с супрессией иммунного ответа. Чаще встречается в слизистых оболочках, регулирует переключение синтеза В-клетками IgM на IgA, функции Тх 1 и Тх 2, участвует в поддержании толерантности к пищевым антигенам.

Т-цитотоксическими называют те Т-лимфоциты (18-22% в крови), которые несут антиген CD8 и рецептор к IgG (Fc γ). Макромолекула CD8 служит рецептором для антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I). Название «супрессоры» не отражает их функцию. После активации антигеном Т-супрессоры / цитотоксические клетки – Т-киллеры связываются с ним на поверхности клеток и, выделяя цитотоксин (белок перфорин), разрушают их. При этом Т-киллер остается жизнеспособным и может разрушать следующую клетку.

Т-клетки иммунологической памяти, имеющие маркер CD45 RO, - это долгоживущие Тх и Тс, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохранивших к ним рецепторы.

Т-клеточный рецептор. На поверхности Т-лимфоцитов имеется около 3×10^4 прочно связанных с мембранами Т-клеточных рецепторов (ТКР) к антигену, чем-то напоминающих антитела. Т-клеточный рецептор является гетеродимером и состоит из альфа- и бета- (молекулярная масса 40-50 кДа) и, реже, из γ/δ -цепей (1-5%-клеток в крови). В эпителии кишечника и в коже находятся тимуснезависимые Т-лимфоциты с γ/δ рецепторами (до 5% всех Т-лимфоцитов). Для них характерно наличие CD2, 3, 5, 7 и отсутствие CD4, CD8 молекул. Они распознают антигены микобактерий, взаимодействуют с белком р65 теплового шока, непептидными антигенами.

Т-клетки, имеющие γ/δ рецептор, дифференцируются в барьерных тканях (коже, слизистых) независимо от тимуса. Этим рецептором они взаимодействуют с нативными антигенами, независимо от HLA-молекул I или II классов. Однако антигены для них могут представлять особые молекулы - CD1 (см. ниже). Следовательно, они относятся к клеткам врожденного иммунитета, но репертуар специфичности их ТКР ограничен из-за небольшого числа вариантов их гамма и дельта цепей.

Каждая цепь ТКР имеет варибельный и постоянный участки-домены, подобные тем, что имеются у иммуноглобулинов. Учитывая это сходство, ТКР относят к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов. Варибельные домены цепей (рис. 3.9) образуют структуру, обеспечивающую распознавание антигена.

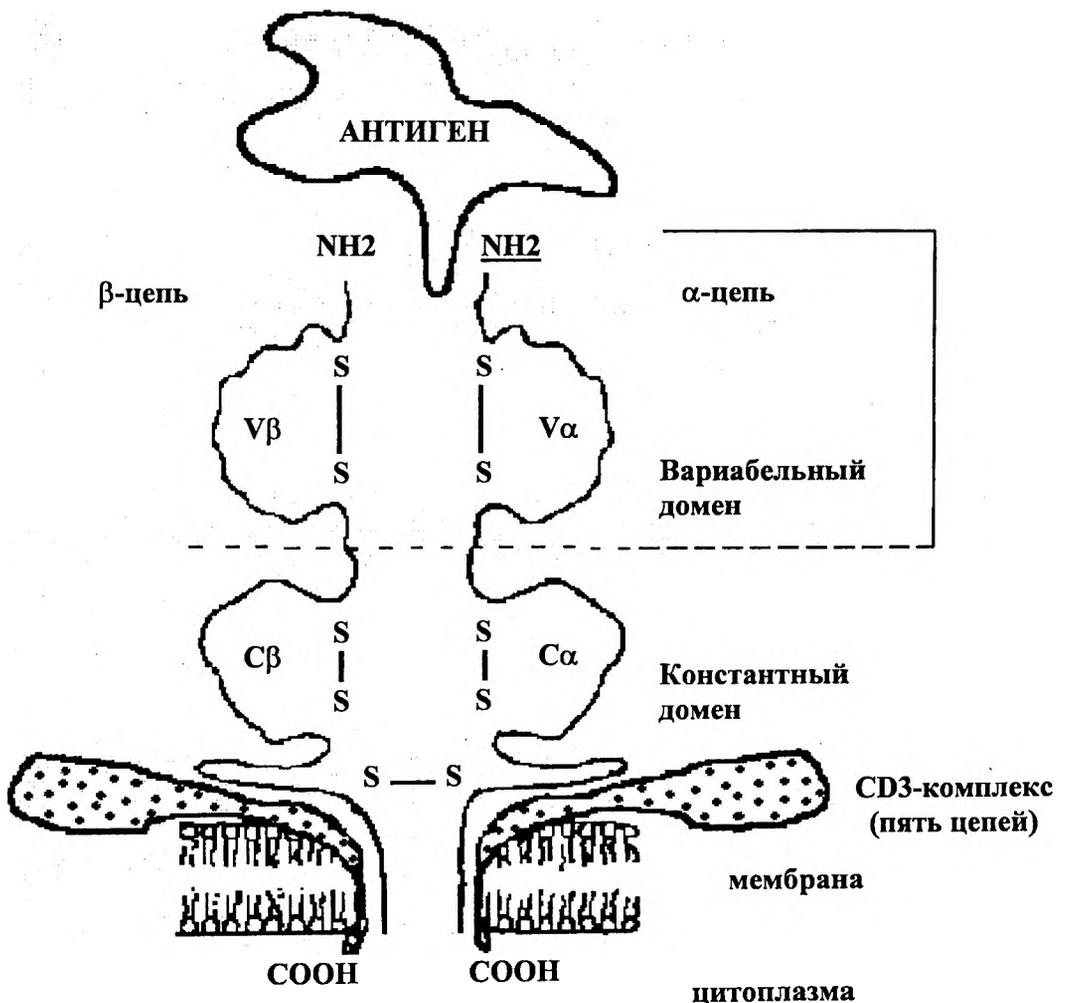


Рис. 3.9. Т-клеточный рецептор

Варианты Т-клеточных рецепторов специфичны для каждого антигена заранее предсуществуют. Такое разнообразие рецепторов запрограммировано генетически (у эмбрионов имеется 30-500 зародышевых генов, контролирующих варибельные V-домены цепей). Варибельность V-доменов ТКР обусловлена:

- наличием множественных V-генов, комбинациями различных D и J-участков двух типов цепей (α и β , γ и δ)
- сдвигом рамки считывания (один и тот же D-сегмент при трансляции на РНК может считываться различными способами из-за смещения рамки считывания)

За синтез α -цепи ответственны гены, находящиеся в 14-й хромосоме, а синтез β -цепи определяется локусами минигенов V, D, J. Между ними, также как у генов иммуноглобулинов, наблюдаются рекомбинации, объ-

единения, которые создают различные варианты рецепторов для многих антигенов. Рекомбинации генов переменных цепей приводят к появлению около 10000 вариантов α и 2800 вариантов β цепей. Их различные ассоциации создают около $3,0 \times 10^7$ антигенспецифических рецепторов Т-клеток. Вариантов существующих $\gamma\delta$ рецепторов значительно меньше. Антиген связывается с теми рецепторами, которые ему наиболее соответствуют, и стимулирует деление соответствующих клеток. Эти клетки образуют большой клон. Формирование клонов как Т-, так и В-клеток – важнейший этап иммунного ответа, так как эти клетки несут антигенспецифические рецепторы. После затихания иммунного ответа основная масса их подвергается апоптозу, однако сохраняются единичные клетки памяти, которые быстро реагируют на повторное поступление антигена.

У Тх и Тс ТКР одинаковы по строению. Однако Т-хелперы взаимодействуют с антигеном, ассоциированным с HLA-молекулами II класса, а Т-супрессоры распознают антиген в комплексе с HLA-молекулами I класса. Причем белковый антиген должен быть переварен антигенпредставляющими клетками и представлен в виде пептида длиной 8-11 аминокислот для Т-супрессоров и 12-25 для Т-хелперов. Такое различие в связывании Тх и Тс пептидов обусловлено участием во взаимодействии молекул – CD4 у Тх и CD8 у Тс (рис. 3.10). С обычными нативными белками, полисахаридами, липидами ТКР не взаимодействует.

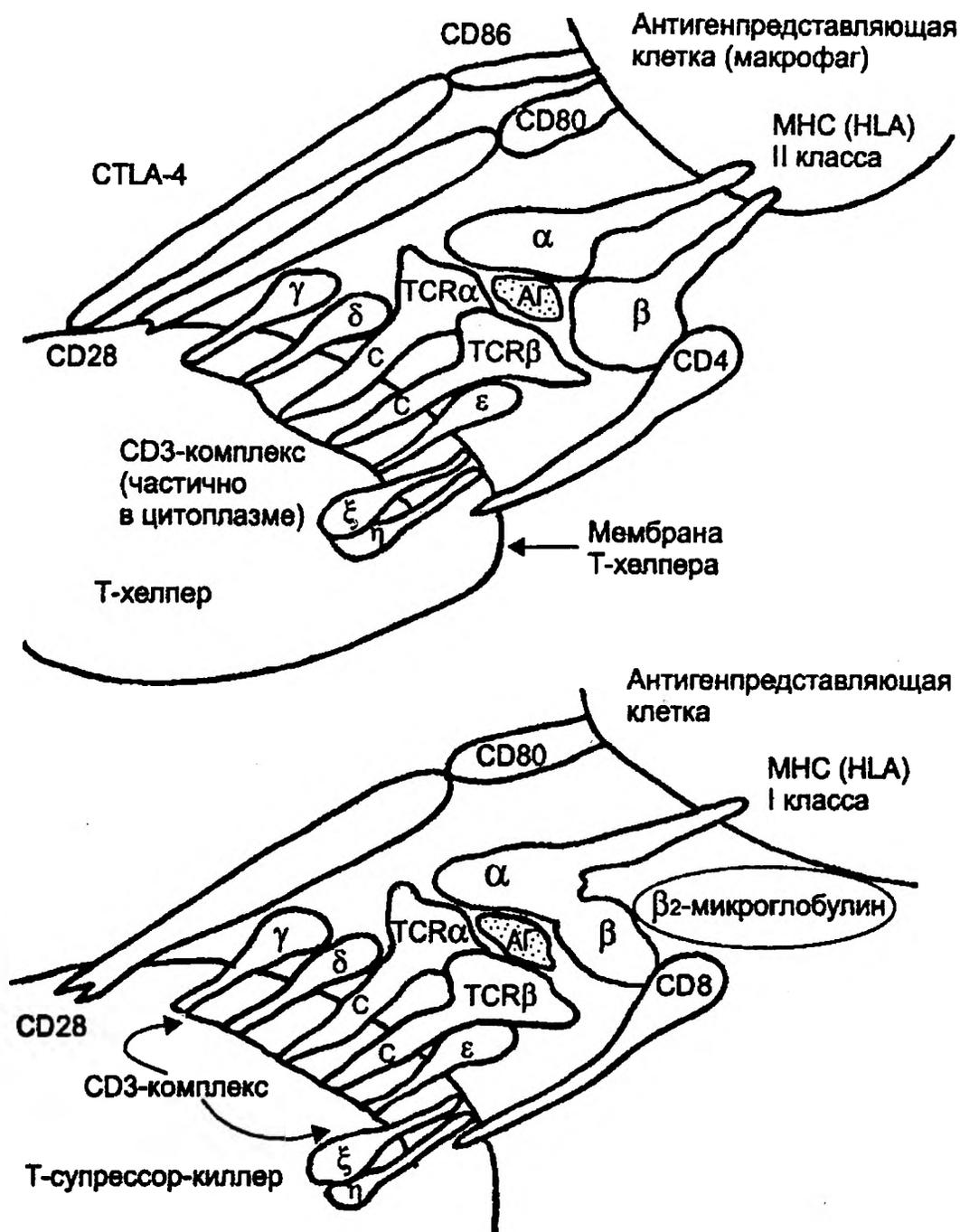


Рис. 3.10. Взаимодействие Т-хелпера и Т-супрессора с антигеном

Хотя в тимусе Т-клетки дифференцируются на основные субпопуляции, однако это еще нулевые (T_0) или *наивные* Т-клетки. Их созревание в функционально активные клетки происходит в тимусзависимой зоне лимфоидной ткани, куда они попадают в результате взаимодействия их L-селектина и других молекул адгезии (LFA-1) с адресинами сосудов лимфоузлов (феномен хоминга). Таким способом «доиммунные» Т-лимфоциты мигрируют в определенные зоны различных лимфоидных органов.

Первичная активация наивных Т-клеток антигеном-пептидом в комплексе с молекулами HLA I или II класса – примирование, происходит в результате взаимодействия с соответствующим ТКР, который встречается у одной из 10^5 клеток. В активации участвуют костимулирующие молекулы и цитокины и в итоге на Т-клетках изменяется экспрессия поверхностных молекул: усиливается экспрессия CD2, LFA-1, появляются активные изоформы тирозин-фосфатазы (CD45), экспрессируется интегрин VLA-4 для связывания с сосудами очага воспаления, но исчезает L-селектин. Одновременно активируется секреция цитокинов. Так, при стимуляции Т-клеток моноклональными антителами против CD3-комплекса уже через 2 ч появляется мРНК для ИЛ-2, через 4 ч – для ИЛ-4, с 6 часа – для ИЛ-10, а через 24 часа – для ИЛ-9, что отражает последовательную активацию генов цитокинов. Воздействие антител на CD2 приводит к анергии.

Существует особая субпопуляция Т-лимфоцитов с $\alpha\beta$ рецептором, у которых имеется – инвариантная цепь α – $V\alpha 14$; они обозначаются как NK-Т-клетки ($CD4^+NK1.1^+$), не взаимодействуют с HLA-молекулами II класса, но участвуют в распознавании *небелковых (липидных) антигенов*, ассоциированных с CD1 молекулами (см. CD-список). Эти лимфоциты активируются быстро после проникновения антигена, продуцируют много ИЛ-4 и стимулируют дифференцировку наивных $CD4$ $T_H 2$ типа.

При активации Т-клеток и распознавании антигена ТКР электростатически ассоциируется с CD3-комплексом, состоящим из 4-х полипептидных цепей: γ , δ , ϵ , ζ или η , три на поверхности, а одна из двух последних в цитоплазме. Они передают сигнал от рецептора внутрь клетки через тирозинкиназу ZAP-70. Вся ТКР-CD3 структура функционирует как пептидный комплекс.

CD4 или CD8 адгезивные молекулы не только повышают сродство ТКР к комплексу антигенпредставляющих HLA-молекул, но и участвуют в активации протеиновых тирозинкиназ (ПТК). В итоге образуется *иммунный синапс* (рис. 3.11), включающий молекулу «ГКГ-пептид», ТКР-CD3 и комплекс вспомогательных молекул-адгезинов, включенных в центральную (CD28/CD80 протеинкиназы – ПТК) часть *надмолекулярного кластера активации* (SMAC). Внутреннее кольцо, вокруг него образовано рецептором CD2, взаимодействующим с LFA-3 или CD48 АПК, а наружное – с молекулами адгезии LFA-1, ICAM-1, белком цитоскелета талином.

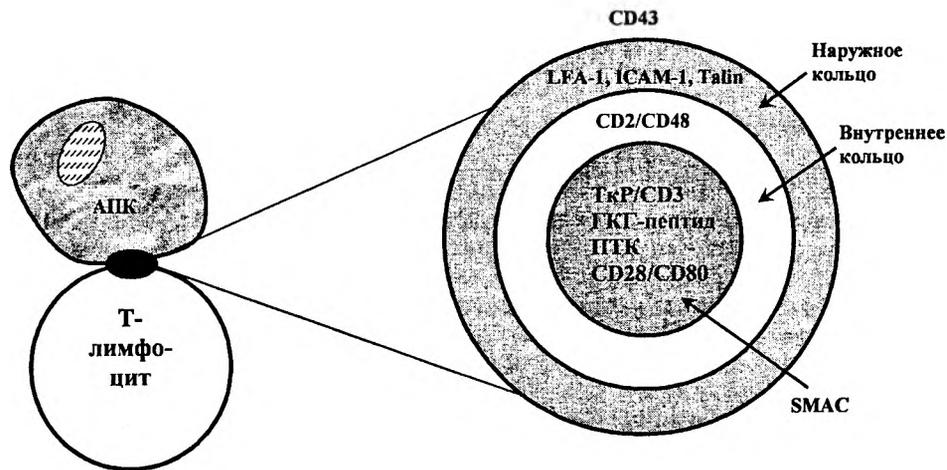


Рис. 3.11. Схема зрелого иммунного синапса в поперечном сечении, на которой показана реаранжировка рецепторов, сигнальных молекул и белков цитоскелета с формированием надмолекулярного кластера активации (SMAC) (объяснения в тексте) (по Nel, 2003)

Итак, Т-клетки:

- дифференцируются в тимусе на две субпопуляции «наивных» клеток (T_0) с основными маркерами $CD3^+ CD4^+$ (хелперы) и $CD3^+ CD8^+$ (супрессоры / цитотоксические)
- локализуются в паракортикальных зонах лимфоидных органов (периартериолярно)
- несут $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-клеточные рецепторы, генетически запрограммированные для взаимодействия с антигеном в составе CD3 комплекса – проводника сигналов в клетку
- в тканях под влиянием цитокинов дифференцируются: T_0 -хелперы в $T_H 1$ – продуцирующие ИЛ-2 и γ -интерферон для «клеточного» ответа и в $T_H 2$ – секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5 и др. для синтеза антител; T_0 -супрессоры/цитотоксические в зрелые Т-киллеры, разрушающие клетки-мишени
- Т-хелперы распознают антиген, комплексированный с HLA-молекулами II класса (DR, DP, DQ), а Т-супрессоры – с HLA молекулами I класса (HLA-A, B, C).

4. АНТИГЕНЫ

Свойства антигенов

Антигены (АГ) – это любые простые или сложные вещества, которые при попадании внутрь организма тем или иным путем, вызывают иммунную реакцию, и способны специфично взаимодействовать с продуктами этой реакции: антителами и иммунными Т-клетками.

Иммунизация – введение антигенов в организм с целью создания иммунитета или получения антител.

Антигенность – способность молекул антигена вызывать реакцию системы иммунитета у данного организма. Она зависит от чужеродности для него молекул этого вещества, а чужеродность, в свою очередь, от степени генетических различий между организмом-продуцентом молекул антигена и иммунизируемым организмом. Поэтому различают:

- **ксеногенные** (гетерологичные) антигены – биомолекулы животных при введении человеку (межвидовые различия), наиболее сильные антигены
- **аллогенные** антигены или изоантигены, внутривидовые, отличающие людей (и животных) друг от друга.
- **аутоантигены** – собственные молекулы организма, на которые из-за нарушения аутоотолерантности развивается иммунная реакция.

Толерогены – вещества-антигены, индуцирующие в организме не иммунный ответ, а неответимость – толерантность. Это особый вид специально изготовленных антигенов (деагрегированных мономеров с одним эпитопом). Антигены, вводимые в организм в очень больших или очень низких дозах тоже могут вызвать толерантность.

Основными свойствами антигенов являются **иммуногенность** и **специфичность**. Под **иммуногенностью** понимают способность антигена индуцировать в организме иммунную реакцию. **Специфичность** определяется взаимодействием антигена только с комплементарными ему антителами или рецепторами Т-лимфоцитов определенного клона.

Полноценными антигенами являются природные или синтетические биополимеры, чаще всего белки и их комплексные соединения (гликопротеиды, липопротеиды, нуклеопротеиды). Они имеют молекулярную массу обычно более 10 kDa (минимально – М.М. 0,45 kDa), обладают достаточно жесткой структурой. Полноценные антигены обычно поливалентны – на 1 молекуле высокомолекулярного АГ может быть 10-20 и более эпитопов.

Белки более иммуногенны. Например, свиной гормон поджелудочной железы – инсулин имеет молекулярную массу 3,8 kDa и является антигеном для человека, в то время как декстран с молекулярной массой 100 kDa – слабый антиген. Слабыми антигенами являются также коллаген, желатин, протамины и т.д. Это связано с тем, что во многом антигенность обуславливается наличием в молекуле боковых радикалов, разветвленных цепей, заряженных функциональных групп, ароматических аминокислот. Чем более сложную пространственную структуру имеет биомолекула, тем выше ее антигенные свойства.

Степень иммуногенности антигена зависит от генотипа организма: одни организмы на данный антиген вырабатывают много антител (сильный ответ), другие – мало (слабый ответ). Это показано на разных гибридных линиях мышей и важно для человека при вакцинации, так как от степени иммунного ответа на вакцину зависит иммунитет к возбудителю.

Участок молекулы антигена, взаимодействующий с одним активным центром АТ или Т-клеточного рецептора, получил название **антигенной детерминанты** или **эпитопа**.

Размер детерминанты – 2-3 нм³, что составляет 7-15 остатков аминокислот (М.М. 0,6-1,0 kDa). Взаимодействие эпитопа антигена и активного центра антитела определяет феномен **специфичности** иммунной реакции.

Эпитопами могут быть как линейные участки молекулы белка, образующие конформационную α -спираль, так и ее ответвления (секвенциальные детерминанты). Размеры конформационных эпитопов в миоглобине составляют 6-8 аминокислот и этот тип эпитопов широко представлен в различных молекулах.

Гаптены – низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунную реакцию. Однако при связывании с высокомолекулярными молекулами-"носителями" они приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны запускать иммунный ответ после связывания с белками организма, например с альбумином, а также с белками на поверхности клеток (эритроцитов, лейкоцитов). В результате образуются антитела, способные взаимодействовать с гаптенном. При повторном попадании гаптена в организм возникает вторичный иммунный ответ, нередко в виде повышенной аллергической реакции.

Адьюванты (adjuvantis – вспомогательный) усиливают иммунный ответ при введении с ними антигенов. Обычно антиген сорбируется на адьюванте. В месте введения антигена адьюванты создают депо, из которого антиген медленно поступает в организм, обеспечивая длительную антигенную стимуляцию. Адьюванты стимулируют фагоцитоз, обладают митогенным действием на лимфоциты. В качестве адьювантов используют гидроксид или фосфат алюминия, масляную эмульсию, адьювант Фрейнда – сложную смесь, состоящую из минерального масла, эмульгатора и убитых микобактерий туберкулеза.

Аллергены – антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию. Поэтому все антигены и гаптены могут быть аллергенами.

Иммунный ответ на одни антигены (белки и др.) зависит от активного участия Т-лимфоцитов. Это *тимусзависимые антигены*. Другие – *тимуснезависимые антигены* (высокополимерные полисахариды, липополисахариды, агрегированные или связанные с частицами белка) запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов.

Кроме того, даже одни и те же антигены в одних условиях вызывают защиту от инфекции – иммунитет, в других – толерантность, неотвечаемость, в третьих – гиперчувствительность (аллергию).

Инфекционные антигены

Существует два вида антигенов (АГ): *экзогенные* и *эндогенные* (аутологичные). Экзогенные антигены попадают в организм из внешней среды. Среди них различают *инфекционные* и *неинфекционные* АГ.

Инфекционные антигены – это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших. Все они могут служить аллергенами, так как вызывают аллергические реакции.

Известны следующие разновидности бактериальных антигенов:

- группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);
- видоспецифические (у различных представителей одного вида);
- типоспецифические (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары внутри одного вида).

В зависимости от локализации в бактериальной клетке различают К-, Н- и О-антигены (обозначают буквами латинского алфавита).

К-АГ (М.М. около 100кД) – это гетерогенная группа наиболее поверхностных, капсульных АГ бактерий. Характеризуют групповую и типовую принадлежность бактерий. Они находятся в капсуле и связаны липидным фрагментом с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки. Содержат главным образом кислые полисахариды, в состав которых входят галактуроновая, глюкоуроновая и идуроновая кислоты. Встречаются вариации в строении этих антигенов внутри вида, на основании чего, например, различают 75 типов (серотипов) пневмококков, 80 типов клебсиелл и т.д. Капсульные антигены используются для приготовления вакцин менингококков, пневмококков, клебсиелл. Однако введение высоких доз полисахаридных антигенов может вызывать толерантность. У кишечной палочки К-АГ подразделяются на фракции А, В, L. Наиболее термостабильна А-фракция, выдерживающая кипячение более 2 часов. В и L являются термолабильными и разрушаются при кипячении. Разновидностью К-АГ является поверхностный Vi-АГ. Он встречается у живых сальмонелл брюшного тифа и некоторых других энтеробактерий. Ранее его считали фактором, обуславливающим вирулентность (Vi) микроба. Однако в большей степени Vi-АГ ответственен за персистенцию возбудителя у бактерионосителей.

О-АГ – полисахарид, входит в состав клеточной стенки бактерий, являясь частью *липополисахарида* (ЛПС). Этого антигена много у грамотрицательных бактерий. О-АГ определяет антигенную специфичность ЛПС и по нему различают много серовариантов бактерий одного вида. Например, для каждой группы сальмонелл характерно наличие определенного О-АГ (полисахарида) – у группы А – это фактор 2, у группы В – фактор 4 и т.д. У R-форм бактерий О-АГ теряет боковые цепи полисахарида и типоспецифичность. Чистый О-АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1-2 часов), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом).

Эпитопы О-АГ представлены гексозами (галактоза, рамноза и др.) и аminosахарами (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин). У грамположительных бактерий в состав О-АГ входят также глицеринтейхоевая и рибитолтейхоевая кислоты.

Строение ЛПС сложное. Центральная часть ЛПС (ядро) – олигосахаридный «кор» состоит из остатков 2-кето-3-дезоксиктоноата, галактозы, глюкозы, гептозы и N-ацетилглюкозамина. С одной стороны к этому ядру присоединен *липид А*, а с другой стороны – О-специфические полисахаридные цепочки из 3-4 сахаров, которые являются наиболее иммуногенными в ЛПС и определяют его специфичность.

Липид А – это гетеродимер, содержит глюкозамин и жирные кислоты, обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью; не иммуногенен, т.к. экранирован полисахаридом. Однако антитела к нему могут возникать. Липид А обеспечивает митогенную активность ЛПС для В-лимфоцитов.

В целом ЛПС является *эндотоксином*. Уже в небольших дозах вызывает лихорадку из-за активации макрофагов и выделения ими ИЛ1, ФНО α и других цитокинов, поликлональную тимуснезависимую активацию В-лимфоцитов и синтез антител, дегрануляцию гранулоцитов, агрегацию тромбоцитов. Он может связываться с любыми клетками организма, но особенно с макрофагами. В больших дозах угнетает фагоцитоз, вызывает токсикоз, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, тромбозы, эндотоксический шок. ЛПС некоторых бактерий входит в состав иммуностимуляторов (продигиозан, пирогенал).

Тейхоевые и *липотейхоевые* кислоты относятся к О-АГ. Они присоединены одним концом к глубинному слою пептидогликана, являются высокомолекулярными полисахаридами и Т-независимыми антигенами.

Пептидогликан (муреин, мукопептид) содержит N-ацетилглюкозамин и мурамовую (ацетилмурамовую) кислоту, к которым через амидную часть присоединен тетрапептид. Его второй и четвертый аминокислотные остатки постоянны – это D-глутаминовая кислота и D(L)-аланин. Пептидогликаны клеточной стенки бактерий, особенно полученные из них фракции мурамилпептидов обладают сильным адьювантным эффектом на клетки

СИ, неспецифически усиливая ответ на различные антигены. Они активируют макрофаги через серотониновые рецепторы.

Н-АГ входит в состав бактериальных жгутиков, основа его – белок флагеллин, термолабилен.

Антигенами бактерий являются также их экзотоксины, рибосомы и ферменты.

Антигены грибов. У грибов имеются полисахариды клеточной стенки (маннаны и маннанопротеины), цитоплазматические и ядерные белки, многочисленные ферменты (енолаза, альдолаза, протейназы, белки теплового шока 70kDa, 90 kDa). Выявлено более 80 антигенов, они обладают общими детерминантами, из-за чего перекрестно реагируют с антителами. Для иммунологических тестов используют экстракты цельных клеток, очищенный маннан или цитоплазматические белки. Антигены (аллергены) вызывают немедленные (антитела IgM, IgG, IgA, IgE классов) и замедленные (Т-клеточные) реакции и сенсибилизацию без клинических проявлений. Антитела к грибковым антигенам выявляются у многих здоровых лиц (к *Candida albicans* до 30%). В крови больных сепсисом и слизисто-кожным кандидозом находят антигены кандид.

Антигены грибов обладают иммуностимулирующим, аллергическим и иммунодепрессивным действием.

Антигены вирусов. У большинства вирусов имеются суперкапсидные – поверхностные оболочечные, белковые и гликопротеидные АГ (например, гемагглютинин и нейраминидаза вируса гриппа), капсидные – оболочечные и нуклеопротеидные (сердцевинные) АГ. Определение вирусных антигенов в крови и других биологических жидкостях широко используется для диагностики вирусных инфекций. Наиболее иммуногенные, протективные пептиды вирусов используются для создания синтетических вакцин. По строению они вариabельны даже у одного вида вирусов.

Антигены паразитов. Гельминты и другие паразиты сложны по строению и содержат большое количество полисахаридных и белковых антигенов. Антигенная мозаика специфична для каждого вида паразитов. Стимулируя иммунные реакции, они часто вызывают аллергию.

Протективные антигены. Это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторной инфекции данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных агентов и их антигенов в организм разнообразны: через поврежденную и иногда неповрежденную кожу; через слизистые оболочки носа, рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей. Пути распространения инфектов и их антигенов – кровь, лимфа, а также по поверхности слизистых оболочек.

Антигенная мимикрия. У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению АГ. Это явление называется *антигенной мимикрией*. Часто гетероантигены отражают филогенетическую общность данных представителей, иногда являются результатом случайного сходства конформации и зарядов молекул АГ. Например, АГ Форсмана содержится в эритроцитах барана, сальмонеллах и у морских свинок. Гемолитические стрептококки группы А содержат перекрестно реагирующие АГ (в частности, М-протеин), общие с АГ эндокарда и клубочков почек человека. Такие бактериальные антигены вызывают образование антител, перекрестно реагирующих с клетками человека, что приводит к развитию ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита. У возбудителя сифилиса есть фосфолипиды, сходные по строению с теми, которые имеются в сердце животных и человека. Кардиолипидный антиген сердца животных используется для выявления антител к спирохете у больных людей (реакция Вассермана).

Суперантигены – особая группа антигенов, которые в дозах значительно меньших, чем митогены, вызывают неспецифическую поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов (до 20%, обычные антигены – 0,01%). Эти антигены так же, как и обычные, распознаются Т-хелперами в ассоциации с антигенами гистосовместимости II класса или Т-супрессорами с молекулами I класса. Однако они высокотропны к β-цепям некоторых типов Т-клеточных рецепторов и стимулируют все Т-клетки, несущие их, независимо от антигенной специфичности. При этом вырабатывается много ИЛ-2 и других цитокинов, вызывающих воспаление и повреждение тканей. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины и другие бактериальные антигены, некоторые вирусы (ротавирусы). После активации наступает апоптоз – гибель Т-лимфоцитов и возникает их дефицит.

В-клеточные суперантигены связываются с Fab-фрагментами различных иммуноглобулинов (VL и VH цепями), могут активировать В-лимфоциты. Белок А стафилококков наряду со взаимодействием с Fc-фрагментами IgG, связывается с 15-50% IgM, IgA, IgG и IgE через Fab фрагмент. Белок L пептострептококка связывается с VL порцией иммуноглобулинов.

Митогены – вещества, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов. Фитогемагглютинин, конконавалин А стимулируют деление преимущественно Т-лимфоцитов, а ЛПС – В-лимфоцитов.

Неинфекционные антигены

К *неинфекционным антигенам* относятся АГ растений, лекарственные препараты, химические, природные и синтетические вещества, антигены клеток животных и человека.

Антигены *растений* часто вызывают у чувствительных к ним людей аллергические реакции, т.е. являются аллергенами. Пыльца растений – причина поллинозов (пыльцевой аллергии). Пищевые продукты растительного происхождения индуцируют пищевую аллергию.

Практически все *химические* вещества, особенно ксенобиотики (синтетические вещества не встречающиеся в природе) и лекарства – это гаптены, которые индуцируют аллергию у длительно контактировавших с ними людей.

Среди антигенов тканей и клеток животных и человека различают *стромальные* антигены, поверхностные клеточные – *мембранные АГ, цитоплазматические* (микросомальные, микротубулярные), *митохондриальные, ядерные* (нуклеопротеиды, нуклеиновые кислоты).

Антигены животных по отношению к человеку являются *ксеногенными* антигенами. Поэтому при введении, например, белков сыворотки животных (лошадиной противодифтерийной и др.) всегда возникает иммунная реакция, которая будет аллергической при повторном их поступлении. Шерсть и перхоть животных (кошек, собак) являются сильными аллергенами для человека.

Аллогенные антигены. HLA-система

Молекулы-антигены, отличающие одного индивидуума от другого, называют *аллоантигенами* или *изоантигенами*. К аллоантигенам относятся АГ эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и аллоантигенные варианты иммуноглобулинов Ipv и Gm.

Антигены эритроцитов. На поверхности эритроцитов имеется более 194 антигенов, относящихся к 23 системам. Наиболее важными являются гликопротеины – изогемагглютиногены системы АВ0 групп крови, обнаруженные в 1900 г К. Ландштейнером. По наличию А и В антигенов и соответствующих им естественных антител (α – альфа и β – бета) различают 4 группы крови у человека: 0(I) – нет антигенов, есть α и β -антитела, А(II) – присутствует только А антиген и β -антитела, В(III) – есть В-АГ и α -антитела, АВ(IV) – есть оба АГ, нет антител.

Группоспецифические антигены – 0, А, В контролируются генами, находящимися на 9 хромосоме. Возможны шесть комбинаций антигенов: 00, А0, АА, В0, ВВ, АВ в связи с передачей одного из трех аллельных генов от матери и другого от отца. Так как серологически нет различий между А0 и АА и В0 и ВВ, то по фенотипу – антигенам различают четыре основные группы крови.

Антитела против антигенов АВ0 класса IgM являются полными изогемагглютинидами и встречаются у здоровых лиц в титрах 1:16 – 1:128. Группы крови АВ0 определяют, выявляя антигены эритроцитов с помощью известных антител и стандартных эритроцитов в реакциях агглютинации.

Людам, имеющим антитела против антигенов А и В, нельзя переливать кровь тех, эритроциты которых несут соответствующие антигены. Так, реципиентам I группы крови (антитела альфа и бета) нельзя переливать эритроциты любой из остальных групп, так как наступит агглютинация и лизис этих эритроцитов. Однако, доноры I группы крови являются «универсальными», так как их кровь можно переливать реципиентам других групп, но в небольшом количестве (есть антитела), или только эритроцитарную массу. В ряде случаев, особенно у больных с гематологическими заболеваниями, необходимо учитывать совместимость по другим антигенам: резус, Lu, Le, Kell, Даффи и др.

Система Rhesus. У 85% людей на эритроцитах есть резус-АГ (Rh+), обнаруженный впервые у обезьян вида макака-резус Левинсом и Стетсоном в 1939 г. Такой антиген отсутствует у 15% людей. При наличии у резус-отрицательной женщины плода, на эритроцитах которого есть этот антиген (за счет генов отца), происходит иммунизация матери, и ее IgG-антитела, проникшие через плаценту, могут разрушать эритроциты плода, особенно при повторной беременности. В итоге возникает резус-конфликт – гемолитическая болезнь новорожденных. Система резус-антигенов оказалась сложной по строению и включает три пары (сильный – слабый) генов: Cc, Dd, Ee, кодирующих соответствующие антигены. Наиболее иммуногенен Rh-D, поэтому «резус+» определяют по нему. Однако, при наличии его «слабого» варианта, переливание такой крови может вызвать антитела у резус-отрицательных лиц и, наоборот, переливание эритроцитов с сильной экспрессией D-антигена тому у кого он слабо выражен тоже вызывает появление антител. Резус антигены определяют на эритроцитах с помощью моноклональных антител (цоликлон «IgM-анти-D-супер») и IgG-антител анти-D в реакциях агглютинации.

Эритроцитарные антигены Келл могут быть причиной сенсибилизации при переливании крови, поэтому рекомендуют не переливать доноровские эритроциты Келл +.

На эритроцитах имеются также М и N антигены: у 28% – MM, у 50% – MN и у 20% людей – NN, однако реакции на них встречаются редко.

Аллогенные антигены лейкоцитов. HLA-система антигенраспознающих молекул. В сыворотке крови больных, которым многократно переливали кровь доноров, а также у многорожавших женщин были обнаружены антитела агглютинирующие и лизирующие лейкоциты доноров. При переливании таким лицам цельной крови или лейкоцитарной массы у них могут быть аллергические трансфузионные реакции.

На гранулоцитах (нейтрофилах), обнаружено три группы антигенов: NA1 (HNA-1a), NA2 (HNA-1b) и SH (HNA-1c), а также NB1, NC1, ND1, NE1, HGA-3 a, b, c, d, e, и, реже выявляемые, GA, GB, GC, GR. При отсутствии у матери HNA-антигенов у нее появляются антитела IgG на антигены плода (отцовские) и у новорожденных возникает аллоиммунная нейтропения.

На лимфоцитах выявлена целая система молекул лейкоцитарных АГ – HLA (*Human Leucocyte Antigen*), которая контролируется генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ или MHC – Major Hystocompatibility Complex). «Комплекс» включает около 4×10^6 пар нуклеотидов и состоит из множества тесно сцепленных генетических структурных единиц – локусов, представленных разными генами, каждый из которых может существовать в нескольких вариантах, называемых аллелями. У мышей хорошо изучен аналогичный ГКГ-локус H-2 в 17-й хромосоме. Свое название «комплекс гистосовместимости» он получил потому, что впервые был обнаружен и изучен при трансплантации тканей на мышках.

У человека продукты этих HLA-генов – HLA-молекулы (антигены) – белки клеточных мембран. Их набор у каждого человека индивидуален и только у однояйцевых близнецов он одинаков. Основные функции HLA-молекул (антигенов):

- участвуют в распознавании экзогенных антигенов
- межклеточных взаимодействиях и развитии иммунного ответа
- определяют предрасположенность к заболеваниям
- являются маркерами «своего»
- вызывают реакцию отторжения антиген-несовместимых трансплантатов тканей донора и только тогда они и являются антигенами

Гены главного комплекса гистосовместимости или у человека – гены HLA системы и соответствующие им HLA-молекулы определяют силу и специфичность иммунного ответа. По существу обычное название – «HLA-антигены» неверно, так как эти молекулы служат антигенами лишь поступая (пересадка тканей, переливание лейкоцитов) в другой организм. Аутологичные HLA-молекулы неантигенны для организма и, более того, *служат рецепторами для первичного распознавания антигенов* и в этом их важнейшая физиологическая роль.

Поэтому иммуногенетика, изучающая структуру, взаимодействия HLA-молекул и генетический контроль иммунитета стала определяющей в развитии медицины.

Гены HLA-системы, контролирующие синтез HLA-молекул, локализованы в 6-й паре аутосомных хромосом. Они занимают обширный генетический район, равный 1,6 сантиморгана, и делятся на 5 классов. Важнейшее значение в иммунорегуляции имеют гены I и II классов гистосовместимости. Локусы генов I класса локализованы в периферическом плече хромосомы, II класса – ближе к центромере (рис. 4.1).

Кластер генов I класса HLA находится наиболее дистально на коротком плече 6 аутосомной хромосомы и включает в себя около 4 млн. пар оснований. Этот кластер состоит из трех генных локусов: A, B, C (рис. 4.1). Кроме них к I классу относятся еще гены локусов HLA-E, F, G (псевдогены и гены транскрипции). Ближе к центромере расположен локус HLA-B, а в сторону теломеры находятся локусы HLA-C и HLA-A (рис. 4.1).

Молекулы HLA I класса, продукты генов, являются гетеродимерами и состоят из двух различных цепей (рис. 4.1) Одна из них – тяжелая, с молекулярной массой 45 kDa, вторая – легкая, с молекулярной массой 12 kDa, нековалентно связана с первой. Она представляет собой β 2-микроглобулин. Тяжелая цепь имеет три домена (α 1, α 2, α 3), выступающих на поверхности клетки, гидрофобный участок, фиксирующий цепь в мембране, и концевой участок в цитоплазме.

Домены α 1 и α 2 тяжелой цепи молекул HLA I класса образуют *антигенсвязывающую бороздку* в виде желоба с закрытыми концами. В ней связываются пептиды длиной 9-11 аминокислотных остатков. Эти пептиды получаются из молекул антигена, предварительно расщепленного («процессированного») внутри клетки и экспрессированного в виде пептидов на ее поверхности уже в полостях молекул HLA I класса. HLA-молекулы – продукты разных генных аллелей у людей связывают строго определенные пептиды, отсюда возникает специфичность связывания антигена. Однако на этом первом этапе распознавания антигена специфичность невысока, но «полость» и «пептид» приспособляются друг к другу.

HLA-АГ I класса имеются на всех ядросодержащих клетках: лимфоцитах, в меньшей степени – на клетках печени, легких, почек, очень редко на клетках мозга и скелетных мышц. Антигены I класса контролируются генными локусами: HLA-A, HLA-B, HLA-C и другими. В каждом локусе существует много аллелей, ответственных за синтез соответствующего варианта специфичности (эпитопа) и обозначаемых цифрами. С применением цепной полимеразной реакции для анализа генов ДНК количество выявленных аллелей резко увеличилось. В локусе HLA-A обнаружено 124 специфичности, HLA-B – 258, HLA-C – 74; HLA-E – 5, HLA-G – 14 специфичностей. Эти аллели определяют неоднородность HLA-антигенов у разных людей, т.е. их антигенную несовместимость.

Их обозначения включают: название системы – HLA, гена (локуса), например, – A, номера антигенной специфичности 2, ее аллеля – 12; итог – HLA-A0212; HLA-B1531 (локус – B, специфичность B15, аллель 31). Антигенные специфичности определяют с помощью антител, а аллели – ДНК-типированием. Гены HLA обозначаются также как АГ, но названия пишутся курсивом, а антиген обычным шрифтом.

Серологически, т.е. с помощью антител, выявляется значительно меньше HLA-молекул-антигенов: HLA-A – всего 28 антигенов; HLA-B – всего – 59; HLA-C – всего – 10. Номера их не повторяются (табл. 4.1). Для серологического выявления HLA-антигенов I класса используется лимфоцитотоксический тест: к взвеси лимфоцитов добавляют антитела против известного антигена и комплемент, клетки, имеющие антиген, повреждаются и окрашиваются трипановой синькой.

Гены отца и матери кодоминантны – экспрессируются по одному каждого A, B, C локуса на хромосомах – отца и матери, т.е. всего шесть.

Антигены I класса занимают примерно 1% клеточной поверхности на лимфоцитах, их почти нет на эритроцитах и клетках трофобласта. Они регулируют и ограничивают взаимодействие между Т-киллерами и клетками-мишенями. Отсюда их основная биологическая роль заключается в том, что АГ I класса являются маркерами «своего». Клетки, несущие эти молекулы, не атакуются собственными Т-киллерами в связи с тем, что в эмбриогенезе аутореактивные Т-киллеры, распознающие их на собственных структурах, подвергаются апоптозу или супрессируются.

Гены HLA II класса (рис. 4.1) представлены многими вариантами. По ДНК-типированию выявлено более 270 аллелей HLA-DR (серологически определяемых – 23). DQ локус содержит, как и DR, по две пары генов A и B (рис. 4.1), причем DQA имеет 19, а DQB – 39 аллелей (серологически – 9). DP локус представлен двумя генами DPA1 (38 аллелей) и DPB1 (62 аллелей). Постоянно выявляются новые аллели. Ко II классу относятся также локусы HLA – DOB, HLA-DNA и HLA-DM (DMA – 4 и DMB – 50 аллелей), которые менее изучены.

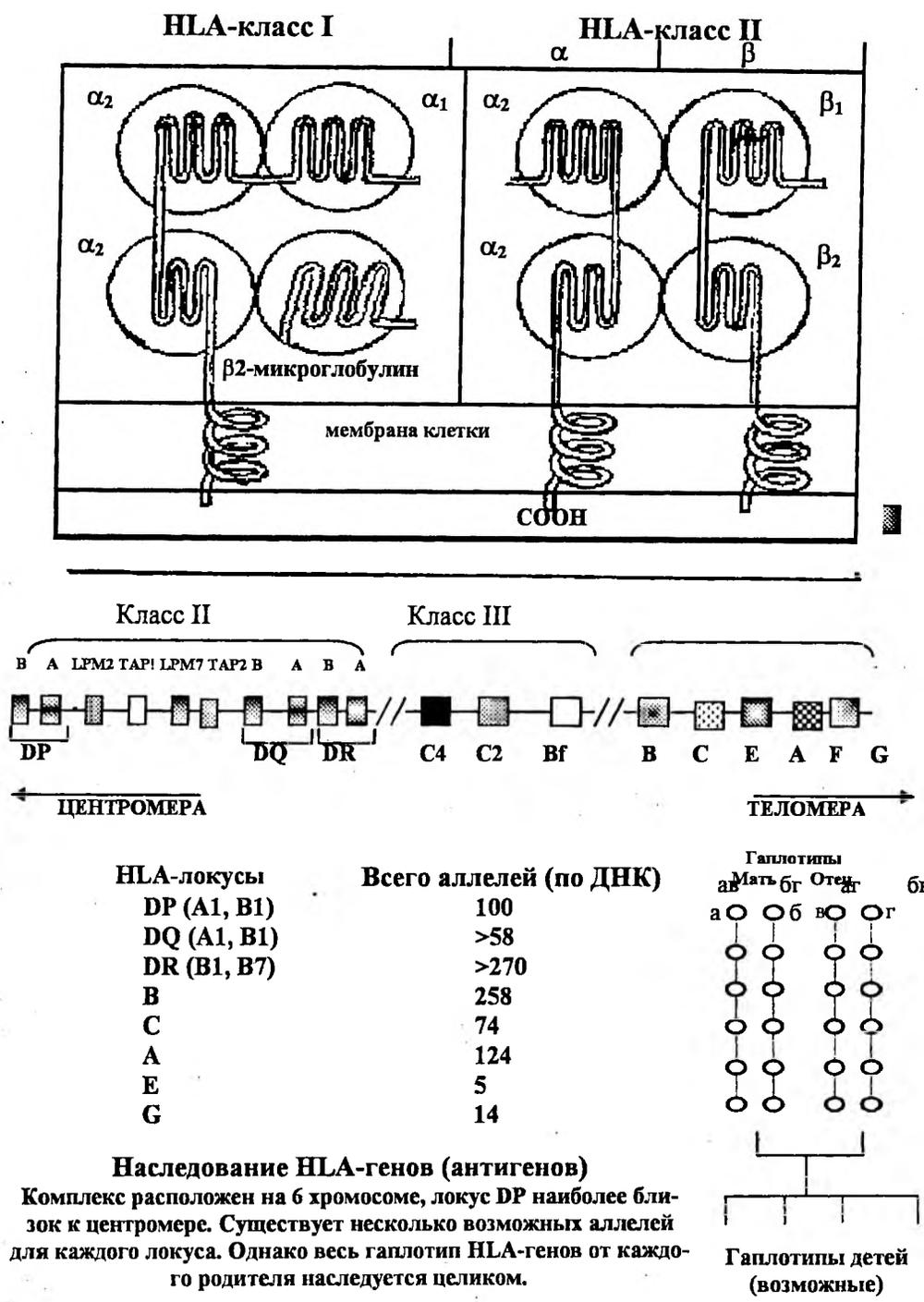


Рис. 4.1. Молекулы HLA I и II классов и их наследование

Не все HLA-антигены II класса определяются серологически, поэтому для их выявления и оценки совместимости применяют смешанную культуру лимфоцитов: стимулирующие лимфоциты (например, донора) обрабатывают ингибитором пролиферации (митомизин С) и добавляют к отвечающим (реципиентским) – учитывают пролиферативный ответ.

Молекулы II класса системы HLA состоят из двух полипептидных цепей: α (молекулярная масса 34 kDa) и β (молекулярная масса 28 kDa) (см. рис. 4.1). Обе цепи имеют по два домена (α_1 , α_2 и β_1 , β_2), закрепленных в клеточной мембране дополнительным участком. HLA-АГ II класса экспрессированы на В-лимфоцитах, ДК, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах, а также появляются на эндотелиальных и эпителиальных клетках после стимуляции их γ -интерфероном. HLA-АГ II класса антигенпредставляющих клеток участвуют в распознавании чужеродных антигенов – пептидов размером до 30 остатков аминокислот, возникших после расщепления в протеосомах поглощенных крупных его молекул (см. тему «процессинг»). Антигенсвязывающая бороздка HLA-молекул II класса открыта с обоих концов, что позволяет связываться и более длинным пептидам. Комплекс HLA-II-пептид затем экспрессируется на мембране – представляется Т-хелперам.

Антигены HLA^(а)

A	B		C	DR	DQ	DP
A1	B5	B50(21)	Cw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	B5102	Cw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	B5103	Cw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	B52(5)	Cw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B53	Cw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B54(22)	Cw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B55(22)	Cw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B56(22)	Cw9(w3)	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B57(17)	Cw10(w3)	DR9		
A24(9)	B18	B58(17)		DR10		
A2403	B21	B59		DR11(5)		
A25(10)	B22	B60(40)		DR12(5)		
A26(10)	B27	B61(40)		DR13(6)		
A28	B35	B62(15)		DR14(6)		
A29(19)	B37	B63(15)		DR1403		
A30(19)	B38(16)	B64(14)		DR1404		
A31(19)	B39(16)	B65(14)		DR15(2)		
A32(19)	B3901	B67		DR16(2)		
A33(19)	B3902	B70		DR17(3)		
A34(10)	B40	B71(70)		DR18(3)		
A36	B4005	B72(70)		DR51		
A43	B41	B73		DR52		
A66(10)	B42	B75(15)		DR53		
A68(28)	B44(12)	B76(15)				
A69(28)	B45(12)	B77(15)				
A74(19)	B46	B7801				
A80	B47	Bw4				
	B48	Bw6				
	B49(21)					

(а) Антигены HLA, зарегистрированные ВОЗ. В скобках указаны перекрестно реагирующие антигены HLA.

Гены (соответственно – антигены) системы HLA наследуются по кодоминантному типу, т.е. экспрессируются оба гена (антигена) отцовской и материнской хромосом. У индивидуума может быть не более 12 аллелей всех локусов (минимум по 2 из каждого локуса). Совокупность всех аллелей на одной хромосоме (гаплотип) наследуется целиком (см. рис. 4.1). Поэтому гены одного локуса, полученные от отца и матери, могут быть одинаковыми, а могут и различаться.

Не все антигенные детерминанты достаточно иммуногенны (или слабо экспрессированы), поэтому не выявляются с помощью антител. Антигенами выявляются значительно меньше аллельных специфичностей, чем методами ДНК-типирования (более 900). Поэтому существует большое количество возможных вариантов наборов антигенов у индивидуумов (более 400 млн), что в итоге обуславливает их несовместимость при трансплантации тканей.

Частота встречаемости отдельных HLA-антигенов различна у разных рас. У европеоидов часты HLA-A1, A3, B8 и др.; негроидов – A23, A28, DR3; у монголоидов – A11, A24, DR4. У этих рас одни и те же заболевания ассоциируются с различными HLA-антигенами.

Гены HLA класса III расположены на хромосоме между генами класса I и II (см. рис. 4.1), причем C4 (C4A и C4B) кодируют 4 компонента, а ген В (Bf) – фактор В системы комплемента; гены LMP, кодирующие протеосомы, гены белков теплового шока HSP 70, участвующих во внутриклеточном транспорте антигенов и др.

Определение HLA-антигенов необходимо в различных ситуациях:

1. При типировании тканей с целью подбора донора реципиенту (пересадки органов, костного мозга). Успешная пересадка органов зависит от совместимости по антигенам HLA-DR, -DQ и HLA-B и -A (порядок по степени важности). Но при пересадках аллогенного костного мозга необходима полная антигенная совместимость донора и реципиента.
2. Для установления связи экспрессии определенных антигенов и предрасположенности к тому или иному заболеванию. Количественно связь между конкретным HLA-геном (антигеном) и болезнью оценивают по показателю относительного риска:

$$RR = \frac{f_n(1 - f_k)}{f_k(1 - f_n)}$$

где f_n – фракция носителей, конкретного антигена среди больных, выраженная в десятичной дроби, f_k – фракция носителей того же антигена в группе здоровых, выраженная аналогично. $RR > 2$ считается значимым.

Наиболее сильная корреляция выявлена между наличием HLA-B27 и болезнью Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит): 95% больных имеют этот антиген ($RR=90-98$). Предрасположенность к аллергии и аутоиммунным заболеваниям ассоциированы с конкретными фенотипами HLA – системы, также как и резистентность к инфекциям. Среди европеоидов, выживших после вспышки брюшного тифа на Суринаме, были только те, которые имели HLA-DR3, -A1, -B8 антигены. Жители Замбии, носители HLA-B53, оказались резистентными к малярии

3. При оценке иммунного статуса, когда используется выявление активированных Т-клеток, несущих HLA-DR антигены, и определение HLA-DR экспрессирующих мононуклеаров, участвующих в распознавании антигенов
4. В антропологических исследованиях рас и народностей.

Тромбоциты несут более 20 различных антигенных молекул (HPA-1, 2, 3, 4, 5 и т.д.), которые можно выявить с помощью антител. Они ассоциированы с интегринами и могут быть причиной аллоиммунных тромбоцитопений у новорожденных и при переливании плазмы крови (антител).

Эндогенные (аутологичные) антигены

В норме существуют аутоантитела к аутоантигенам в низкой концентрации. При патологии ситуация меняется.

Под эндогенными антигенами понимают собственные аутологичные молекулы (аутоантигены) или их сложные комплексы, вызывающие в силу разных причин активацию системы иммунитета. Чаще всего это связано с нарушением аутопереносимости. При этом может происходить изменение конформации собственных молекул, а также нарушение механизмов супрессии аутоиммунной реакции. В результате накапливаются антитела и иммунные Т-клетки, специфично взаимодействующие с аутоантигеном и при участии вспомогательных систем вызывающие повреждение органов и тканей, в состав которых входит данный аутоантиген.

Вариантом аутоантигенов являются "патологические" антигены, возникающие в результате ожогов, действия радиоактивного излучения и других воздействий. Экзогенные антигены могут участвовать в формировании аутоантигенов, изменяя структуру макромолекул организма. Различают:

- естественные первичные АГ (нормальная ткань хрусталика глаза, нервная ткань и др.)
- приобретенные вторичные – продукты повреждения тканей микробами, вирусами или комплексы микробный антиген + антиген ткани, ожоговые, лучевые, холодовые АГ.

Кроме того, по тканевой и клеточной принадлежности можно выделить следующие виды органоспецифических и тканевоспецифических веществ, которые могут быть антигенами:

- стромальные (антигены эластических, коллагеновых и других волокон)
- клеточные (мембранные, цитоплазматические, ядерные и т.д.).
- внеклеточные аутоантигены (антигены межтканевой жидкости, антигены жидких сред и др.).

5. ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Разнообразие рецепторов и антител

Важным признаком иммунного ответа является наличие огромного разнообразия специфичностей антигенов и клеточных рецепторов, а также способности к распознаванию собственных и чужеродных для организма структур. Селекционно-клональная теория, предложенная Ф.М. Бернетом гласит:

- в организме исходно присутствуют клоны клеток, несущих рецепторы (антитела) ко всем возможным антигенам;
- клоны клеток, способные реагировать с собственными тканями и органами, элиминируются (или супрессируются) еще в эмбриональном периоде;
- антиген при попадании в организм связывается с наиболее соответствующим ему (комплементарным) рецептором или антителом. Если связывание достаточно прочное (и есть дополнительные ко-стимулирующие сигналы), то этот клон вступает в пролиферацию и дифференцировку, обеспечивая иммунный ответ.

Для ответа на различные антигены система иммунитета имеет разнообразные антигенсвязывающие молекулы. Они возникают в результате генетических рекомбинаций и мутаций. Тонегавой С. в 1970-1980 годах было выявлено, что как *тяжелая, так и легкая цепи иммуноглобулина кодируются несколькими генными фрагментами, расположенными на разных хромосомах*. В ДНК половых клеток они разобраны и объединяются непосредственно в В-лимфоцитах и плазматических клетках. Варибельные участки легких цепей кодируются V-сегментами (до нескольких сотен вариантов) и J-сегментами (несколько вариантов). Варибельные участки тяжелых цепей кодируются V-, D- и J- генными сегментами. Кроме того, каждый такой генный сегмент формируется из нескольких участков ДНК. Несколькими сочетаниями представлены и константные участки легких и тяжелых цепей. Суммарное количество вариантов молекул иммуноглобулинов достигает уже в этом случае нескольких миллионов. Кроме того, при объединении фрагментов генома в единую последовательность ДНК происходят множественные *рекомбинации и мутации* (делеции, инверсии, дупликации) в области соединения сегментов. Это приводит к лавинообразному нарастанию возможных вариантов. Разнообразие антител увеличивается и при последовательной *смене (переключении) классов* иммуноглобулинов (с IgM и IgD на IgG, IgA и т.д.), продуцируемых одной клеткой. Это обусловлено генетическими *транслокациями*. Наконец, разнообразие вариантов иммуноглобулинов продолжает постоянно увеличиваться и после непосредственных контактов СИ с антигеном, что связано с наличием генетического механизма, обуславливающего постоянные *соматические мутации* в последовательности ДНК уже сформированных антител. Общее разнообразие иммуноглобулинов достигает таким образом миллиардов вариантов.

Аналогичным способом возникает разнообразие *антигенсвязывающих участков Т-клеточных рецепторов* (миллионы возможных вариантов). Все это подтвердило справедливость положения, высказанного Ф.М. Бернетом о том, что в организме исходно существуют рецепторы и антитела к любому сочетанию антигенных детерминант.

Распознавание антигенов и кооперация клеток

Основные клетки, обеспечивающие развитие иммунного ответа – макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты. Но в зависимости от вида антигена и конкретных условий в нем активно принимают участие различные гранулоциты (эозинофилы, базофилы – при аллергии, нейтрофилы при ответе на бактерии) и комплемент.

Клетки и растворимые молекулы системы иммунитета взаимодействуют путем адгезии с различными чужеродными молекулами, представляя собой *«антигенраспознающую сеть адгезинов»*. Наиболее изученными из них являются изотипы иммуноглобулинов, МНС или HLA I и II класса, CD1 молекулы, рецепторы Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, факторы комплемента; С-реактивный белок. Наличие полиморфизма, изоморфного разнообразия этих молекул обеспечивает их динамичное, прогрессирующее взаимодействие с разными эпитопами молекул патогенов-антигенов, что и определяет развитие врожденного, а затем и адаптивного иммунного ответа путем индукции процесса многоэтапной селекции молекул и клеток (*«селекционный каскад»*).

Антигенсвязывающие рецепторы и распознавание антигенов

Молекулы HLA-DR, -DP, -DQ II класса АПК после «процессинга» (см. выше) высокомолекулярных антигенов связывают нативные пептиды-антигены, которые могут долго персистировать в комплексе с ними, обеспечивая иммунологическую память. Эти HLA-молекулы служат *универсальными рецепторами* для нативных, прежде всего чужеродных пептидных антигенов. Аллельные варианты этих HLA-молекул обеспечивают их большое разнообразие, необходимое для связывания различных пептидов.

Молекулы HLA-A, -B, -C I класса служат рецепторами для связывания вирусных и аутологических пептидов (см. раздел 4, HLA-антигены).

Другими универсальными рецепторами для ряда антигенов, в том числе полисахаридных, являются *мембранные иммуноглобулины В-лимфоцитов*. В этом плане естественные («неиммунные») IgM-антитела тоже распознают и связывают антигены. Возникшие иммунные комплексы в дальнейшем связываются клеточными

Fc γ -рецепторами, что обеспечивает их усиленный фагоцитоз антигенпредставляющими клетками, а в итоге может привести к классическому процессингу антигенов и появлению пептидов, стимулирующих Т-клетки в комплексе с молекулами HLA-I или II класса.

Иммуноглобулины-антитела (неиммунные и иммунные), связанные с Fc-рецепторами лимфоцитов (Fc γ , Fc μ , Fc α) и других лейкоцитов, могут узнавать и взаимодействовать с антигенами, вызывая эффект стимуляции или угнетения функций соответствующих клеток, что может служить как первичной, «доиммунитетной» реакцией, так и вносить вклад в развитие иммунного ответа.

Липидные антигены связываются с CD1 молекулами, которые имеются на многих АПК и образовавшийся комплекс представляется Т-лимфоцитам.

Многочисленные молекулы адгезии ICAM, NCAM, VLA, факторы комплемента, СРБ, МСБ и другие «рецепторные» циркулирующие белки не только выполняют вспомогательную роль, усиливая межклеточные взаимодействия, но и могут образовывать своеобразные комплексы с некоторыми антигенами, которые в последующем стимулируют или АПК, или непосредственно Т- и/или В-лимфоциты.

Следовательно, первичное «доиммунное» распознавание различных по структуре антигенов обеспечивается многочисленными рецепторными молекулами как клеточными, так и свободными, которые образуют с ними комплексы и в таком виде представляются клеткам II уровня иммунного ответа, которыми обычно служат Т- и/или В-лимфоциты, а в итоге возникают эффекторные молекулы (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Разнообразие путей распознавания антигенов, индукция и развитие иммунного ответа (антигенраспознающая сеть)

Антигены	Клетки, рецепторы, молекулы адгезии I-го этапа	Вовлекаемые клетки, рецепторы II-го этапа	Клетки и рецепторы III-го этапа	Эффекторные клетки и молекулы, конечный этап
Бактерии, клетки, кор-пускулы - внеклеточные пептиды - внутриклеточные пептиды	Фагоциты, Toll-рецепторы АПК, NK (KAR), МНС II МНС I	Tx 1 и Tx 2, TCR, CD3, CD4, CD8T и др.	В-лимфоциты	Антитела ГЗТ Цитокины Т-киллеры
Гликолипиды	АПК, В-клетки, CD1	Т- и NK Т-клетки		Т-киллеры, ГЗТ, антитела
Полисахариды	В-клетки, Ig, BCR	Макрофаги?		Антитела
Липополисахариды	Макрофаги, NK, В-клетки, нейтрофилы	Т-клетки и др.	Те же и др.	Антитела, ГЗТ
Суперантигены	АПК, МНС-II класс	Т-клетки V- β цепи	–	Т- и др. клетки, цитокины
Митогены	Рецепторы Т и/или В-клеток	Любые	Любые	Активированные Т-В клетки и др.
Белок А, бактериальные продукты, лектины	Система комплемента C3-C9 (альтернативный и лектиновый пути)	Рецепторы для C' на Т-, В-, NK, макрофагах и др.	Активация любых клеток	Анафилотоксины, цитокины
Продукты бактерий	Маннансвязывающий белок (МВР) и СРБ	Макрофаги, комплемент	Т-клетки и др.	Активированные клетки и комплемент
Разные антигены	Естественные антитела, BCR		В-клетки, макрофаги	Антитела
Бактерии, вирусы и клетки (углеводы поверхности)	NK, макрофаги, Toll-рецепторы, CD-молекулы (разные)		–	NK, макрофаги (активированные перфорины)
Все антигены	Адгезины, интегрины, селектины, цитокины и их рецепторы на всех этапах			

Т-клеточные рецепторы (TCR) уникальны в том смысле, что воспринимают и распознают только «подготовленные» антигены-пептиды в комплексе со «своими» HLA-I, II класса или CD1 молекулами. В результате такой их стимуляции появляются высокоспециализированные клоны Т-клеток – Tx 1 и Tx 2 с более специфичными TCR. Их основное отличие от «предков» состоит в том, что они менее зависимы от АПК и других вспомогательных клеток и могут прямо стимулироваться нативными антигенами и гаптенами, увеличивая свой клон и выделяя цитокины.

Значение В-клеток в этом процессе двояко: с одной стороны, они, связывая некоторые антигены, стимулируют Т-лимфоциты; с другой стороны, некоторые из них избирательно могут активироваться Т-лимфоцитами. Эти взаимные стимуляции обеспечиваются рецепторно-адгезивными взаимодействиями.

Центральным механизмом развития иммунного ответа на антигены-пептиды является *генетическая рестрикция* (ограничение), заключающееся в том, что для естественного взаимодействия клеток СИ в иммунном ответе необходимо наличие на их мембранах HLA-молекул (ГКГ) данного генотипа («своих»). Молекулы HLA I класса образуют комплекс с эндогенными, собственными, опухолевыми и вирусными антигенами, а АПК в

комплексе со «своими» молекулами HLA II класса представляют Т-хелперам экзогенные пептиды-антигены. Этот процесс обозначают как «презентация» (представление) антигена (рис. 5.1). Обычно он осуществляется молекулами HLA-DR макрофагов, дендритных и других антиген-представляющих клеток. Если АПК будет отличаться по генотипу, то она не может представить экзогенный антиген-пептид, так как иммунный ответ будет развиваться уже на HLA-антигены данной клетки. Этот феномен генетической рестрикции лежит в основе распознавания «своего и чужого», а в итоге запускает элиминацию чужого.

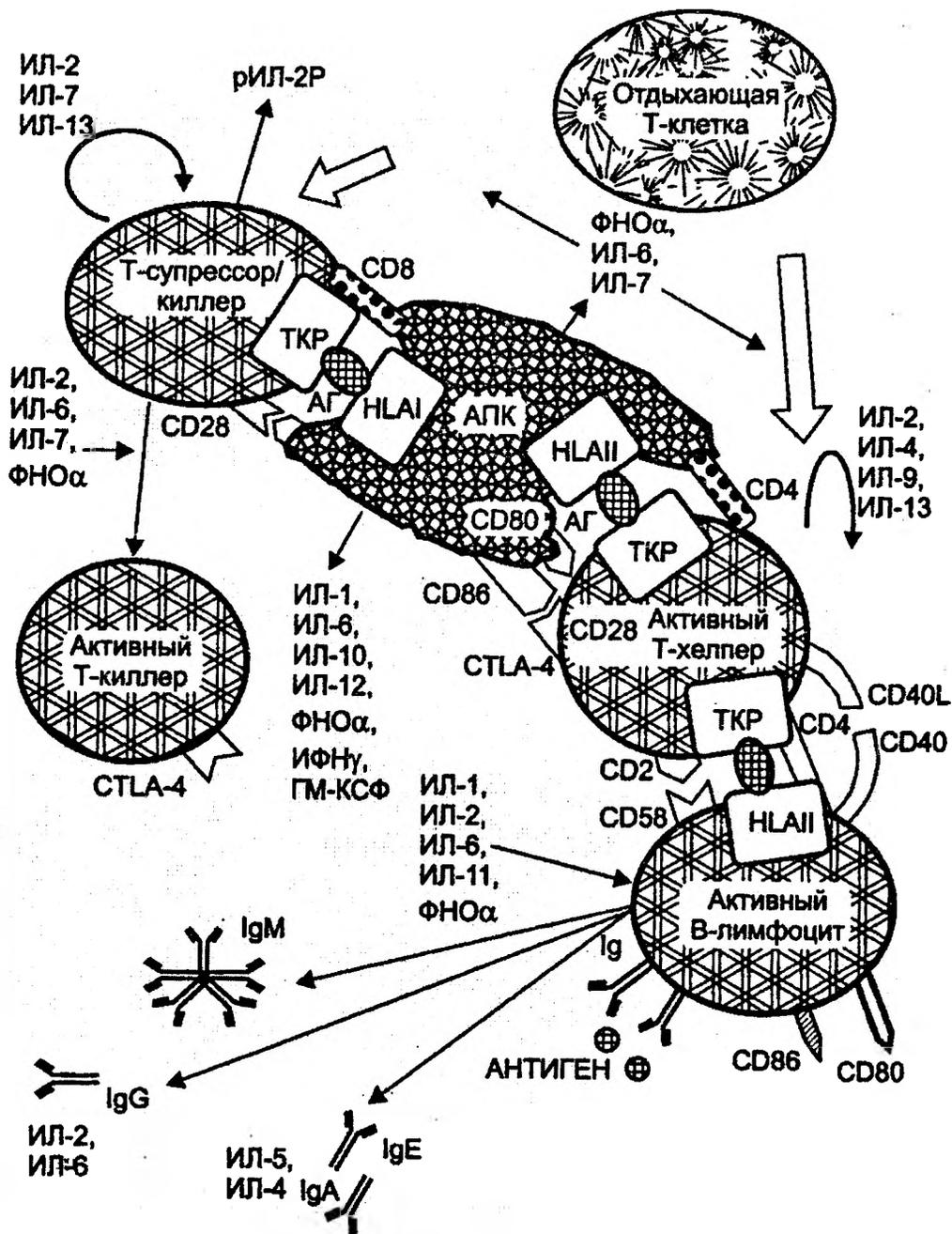


Рис. 5.1. Кооперация клеток в иммунном ответе

Из-за сходства в строении некоторых эпитопов молекул HLA и антигенов вирусов и бактерий (антигенная мимикрия), иммунный ответ на последние может не развиваться. С другой стороны, при взаимодействии с возбудителями болезней эпитопы молекул HLA могут модифицироваться так, что распознаются как чужие и на них развивается аутоиммунная реакция.

Принципы распознавания антигенов

1. «Чужое» узнается в связи со «своим», т.е. антиген в комплексе с аутологичными молекулами HLA I или II классов (МНС - главного комплекса гистосовместимости у животных).
2. Основными первичными АПК являются дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты, но могут быть и другие клетки, несущие соответствующие HLA-молекулы после активации цитокинами, в том числе эпителиальные, эндотелиальные и Т-лимфоциты.

3. Антигенспецифические рецепторы – ТКР (TCR) на Т-лимфоцитах и мембранные на В-лимфоцитах генетически предопределены и имеются еще до контакта с антигеном. Большое разнообразие этих рецепторов позволяет антигену «находить» связывающий рецептор и активировать несущую его клетку; т.е. антиген осуществляет селекцию антигенспецифических клонов клеток.

Процессинг антигенов. Экспрессию молекул HLA I и II классов, презентирующих антиген, регулируют три генетических локуса HLA-TAP, DM и LMP, определяющие их взаимодействие с антигенами. Пептидсвязывающий участок, образуемый двумя цепями HLA-молекул II класса, представляет собой щель или желоб, открытый по краям, что позволяет размещаться в нем длинным пептидам, в отличие от HLA-молекул I класса, где подобные края желоба закрыты и в нем связываются только короткие пептиды.

Первыми в систему процессинга различных экзогенных антигенов включаются молекулы HLA-LMP₂ и HLA-LMP₇, которые экспрессируются под влиянием γ -интерферона. Они запускают протеолиз поглощенных антигенов в протеосомах и регулируют размер и специфичность пептидов для связывания с молекулами HLA.

Протеосома представляет собой ферментный комплекс из 24 белковых субъединиц.

Две цепи молекулы HLA II класса синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, временно соединяются с третьей, инвариантной Ii(CD74) цепью, которая предотвращает связывание их с аутопептидами.

Затем этот комплекс переносится в эндосомы, где связывается с соответствующим экзогенным пептидом-антигеном длиной 10-30 аминокислотных остатков, вытесняющим инвариантную Ii цепь. Путем слияния эндосомы с мембраной, молекулы HLA II класса экспрессируются с антигеном-пептидом на поверхности клетки. Вытеснение пептида инвариантной цепи и замену его специфическим пептидом-антигеном осуществляют особые белки локуса HLA-DM, катализирующие этот процесс. Комплекс «молекула HLA II класса-пептид» представляется Т-хелперам, которые узнают его своим антиген-специфическим рецептором (ТКР); взаимодействие усиливается молекулами CD4, сигнал в клетку передается через CD3-комплекс. Этот вариант переработки антигенов называют *цитозольным* или *эндогенным*.

Таков классический путь презентации чужеродных антигенов молекулами HLA II класса. Существует альтернативный путь, когда ими могут представляться аутологичные пептиды.

Молекулы HLA I класса постоянно синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме клетки и стабилизируются белком *калнексин*. Эндогенные (аутологичные) и вирусные антигены (в случаях заражения клетки) предварительно расщепляются в протеосоме на пептиды размером 8-11 аминокислотных остатков. При связывании с антигеном-пептидом калнексин отщепляется, а молекулы HLA переносятся с помощью транспортных белков HLA-TAP (transporter of antigen processing) на поверхность клетки, где этот комплекс представляется CD8⁺Т-супрессорам/киллерам, их ТКР рецепторы взаимодействуют с пептидом, а α -цепь вспомогательной молекулы CD8 с доменом α_3 молекул HLA I класса. Взаимодействие с аутопептидами поддерживает аутоотолерантность, а с чужеродными – индуцирует Т-киллеры. CD8⁺Т-лимфоциты распознают пептиды в комплексе с HLA молекулами I класса, представленными любыми клетками, так как на них тоже имеются эти HLA-молекулы. Данный вариант переработки антигена называют *эндогенным*.

Особенности структуры молекул HLA II класса в отличие от HLA I класса таковы, что обеспечивают связывание более полиморфных пептидов-антигенов.

Стабильную трехмерную форму на клетках молекулы HLA приобретают только после связывания их складками-сайтами соответствующих пептидов. Презентируемый комплекс «молекула HLA – пептид» остается на клетке (макрофаге и др.) несколько недель, что позволяет другим клеткам, в частности Т-лимфоцитам, взаимодействовать с ним. *В связи с конкретным пептидом-антигеном вступают конкретные аллельные специфичности молекул HLA, что и обеспечивает распознавание антигена.* Так, например пептид вируса герпеса связывается с гаплотипом HLA-DQA 1*0501/DQB 1*2001, но не с другим, отличающимся только на 15 аминокислотных остатков.

Взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР), Т-хелпера или Т-супрессора со специфическим пептидом, представленным HLA-молекулой I или II класса антигенпредставляющей клетки (АПК) ведет к их активации, пролиферации и продукции интерлейкинов только при наличии взаимодействий дополнительных – костимулирующих молекул CD4, 8, 28, 40, 58, 80, 86 и др. (2-й сигнал). При отсутствии костимуляции наступает апоптоз Т-клеток.

Иначе распознаются небелковые антигены (тимус независимые, антигены I класса – ТН-1). *Липиды* связываются молекулами CD1 (a, b, c, d), которые имеются на дендритных клетках, В-лимфоцитах, энтероцитах и тимоцитах и представляются особым НК-Т-клеткам.

Другая ситуация возникает с *полисахаридами* бактерий (тимус независимые антигены 2-го класса, ТН-2), которые могут прямо активировать В1 клетки, синтезирующие в итоге IgM-антитела или взаимодействовать с тимуснезависимыми Т $\gamma\delta$ -лимфоцитами.

Антигензависимая активация Т-лимфоцитов. Распознавание Т-лимфоцитами комплекса антигенный пептид – молекула HLA ведет к их активации. Процесс распознавания включает взаимодействие комплекса Т-клеточный рецептор–CD3, обеспечивающего специфичность, и участие вспомогательных костимулирующих молекул В-лимфоцитов и/или макрофагов. Молекулы Т-лимфоцита CD28 взаимодействуют с B7 (CD80), CD2 с LFA-3 (CD58), LFA-1 (CD11a/CD18) с ICAM – 1, 2, 3, CD40L с CD40 В-лимфоцита (рис. 5.2). К стимуляции через CD28, особенно чувствительны Тх, которые дифференцируются в Тх2, активирующие В-клетки через CD80. При слабой экспрессии CD28 и в присутствии CTLA формируются Тх1. их появлению способствуют макрофаги, секретирующие ИЛ-12. CD40 рецептор на В-клетках взаимодействует с CD40L (CD154) активированных Т-клеток. Сигнал, получаемый В-клетками через CD40, обеспечивает переключение С-генов иммуноглобулинов с синтеза IgM на IgG, А или Е под влиянием ИЛ-4, -5, -6, дифференцировку и созревание В-клеток

памяти. В итоге оба вида взаимодействий стимулируют как Т, так и В-клетки. Активация Т-клеток при отсутствии костимулирующих молекул и сигналов ведет к их *апоптозу*.

Сигналы о взаимодействии проводятся внутрь клетки. Это осуществляется при участии CD3 комплекса (его ζ цепи), ассоциированного с ТКР, а также других костимулирующих молекул.

Цитоплазматические участки ТКР и костимулирующих молекул CD3, CD4 и CD8 ассоциированы с тирозинкиназами семейства Src Fyn, Lck, blk, Lyn. Поэтому при связывании рецептора с антигеном изменение его конформации в итоге приводит к активации тирозинкиназ, которые инициируют цепную реакцию фосфорилирования в клетке (рис. 4.1).

Эти тирозинкиназы фосфорилируют определенные остатки тирозина цитоплазматических цепей рецепторов. Фосфорилированная ζ цепь присоединяет и активирует цитозольную тирозинкиназу ZAP70 (ζ - associated protein-70), а последняя, в свою очередь фосфолилазу С- γ , которая расщепляет фосфатидил-инозитол-4,5-бифосфат до диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-трифосфата (ИТФ). ДАГ активирует протеинкиназу С, а она – фактор транскрипции NFkB. ИТФ мобилизует Ca^{2+} , который активирует фосфатазу-кальцийневрин, а последняя – фактор транскрипции NFAT. Факторы NFkB и NFAT индуцируют транскрипцию генов, что приводит к синтезу белков и делению клетки (рис. 5.2).

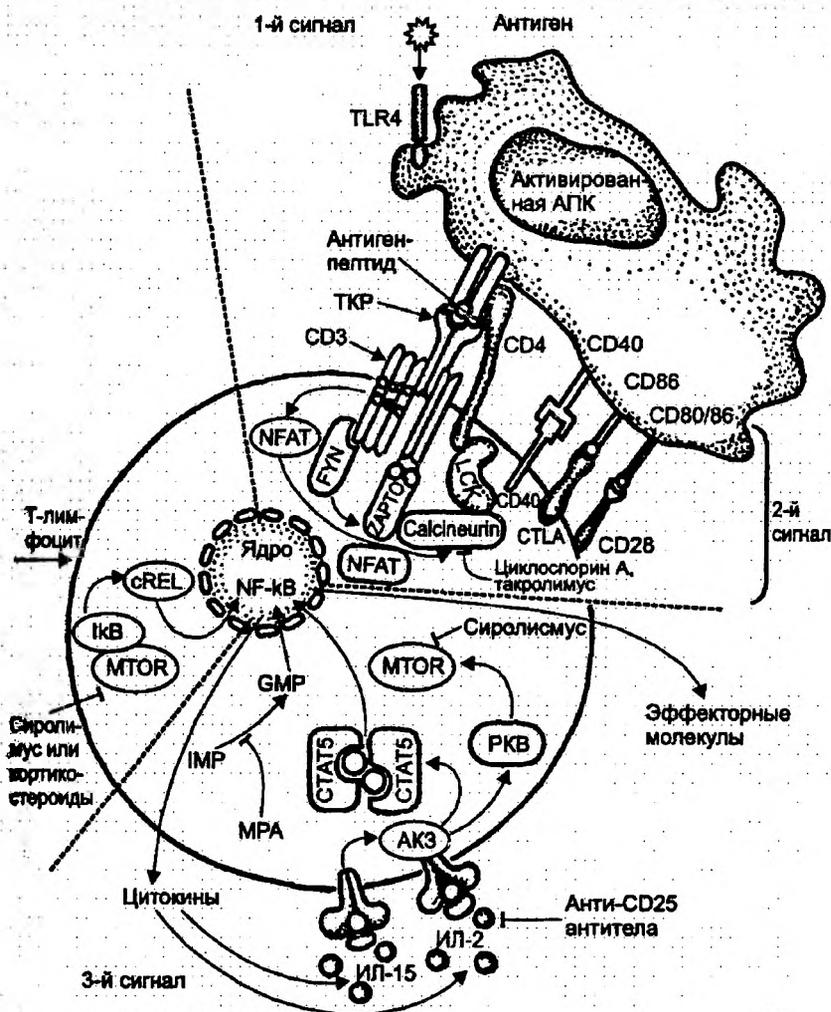


Рис. 5.2. Взаимодействие антигенпредставляющей клетки с Т-хелпером и этапы его активации (по Nature Reviews Immunology 2004, 4)

1-й этап – взаимодействие антигена с TL-4-рецептором АПК и ее активация; 2-й этап – пептид-антиген, комплексированный с МНС (HLA) II класса, при участии костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86 и др. активированной АПК связывается ТКР/CD3 комплексом Т-хелпера при участии CD4-молекулы. IMP – инозин монофосфат; JAK3 – янус киназа 3; MTOR – мишень рапамицина; NFAT – нуклеарный фактор активации Т-клеток; NF-kB – нуклеарный фактор; PKB – белковая киназа B; STAT-5 – сигнал транскрипции и активации 5; ZAP-70 – эта цепь, ассоциированная с белком 70. Пути активации – объяснения в тексте.

Указаны (—) точки возможной иммуносупрессии активации: МРА – микрофеноловая кислота угнетает синтез GMP (гуанозин монофосфат); анти-CD3 антитела блокируют рецепторный комплекс CD3, циклоспорин А или такролимус – переход клетки из G₀ в G₁ фазу и рецепторы ИЛ-2; сиролимус и кортикостероиды действуют на MTOR; анти-CD25 на рецептор к ИЛ-2.

Важная роль в активации клетки принадлежит NF- κ B. Это группа нуклеарных белковых факторов (Rel, RelA (p65), RePB, NF- κ B1, NF- κ B2), индуцирующих и усиливающих транскрипцию генов цитокинов. В покое клетки они блокированы белками ингибиторами I κ B. При стимуляции клетки антигенами I κ B фосфорилируются I κ B-киназами и разрушаются протеолитическим комплексом 26S протеасомы, освобождаются NF- κ B, которые транслоцируются в ядро, где своим NH₂-концевым Rel-доменом связываются с ДНК и активируют гены цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО α и др.

Передача сигналов приводит к активации метаболизма и трансформации Т-лимфоцитов в лимфобласты, секретирующие цитокины и делящиеся на дочерние клетки, имеющие более специфичные ТКР-рецепторы по сравнению с материнскими клетками.

Следовательно, в процессе пролиферации увеличивается клон антигенспецифических Т-лимфоцитов, возрастает аффинность их рецепторов к антигену, секретируются цитокины, активируются другие клетки. Причем, в зависимости от вида антигена и особенностей иммунного ответа могут преобладать его разные специфические продукты: антитела одного из классов иммуноглобулинов, Т-эффекторы, потомки исходных Тх1, Тх2, или Т-супрессоры/киллеры. Образование антител и иммунных Т-лимфоцитов всегда сопровождается неспецифическим участием макрофагов, гранулоцитов, других клеток и синтезом неспецифических иммуноглобулинов.

Индукция и динамика иммунного ответа

Антигены проникают в организм через кожу и слизистые оболочки. В эпидермисе имеются белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), которые связывают антигены и через лимфу мигрируют в паракортикальные зоны регионарных лимфоузлов, где представляют процессированные антигенные пептиды Т-лимфоцитам в комплексе с HLA молекулами II класса. В коже неактивированные ДК не экспрессируют HLA-молекулы II класса и не активируют Т-лимфоциты, но могут это осуществлять при заболеваниях кожи, например, при атопическом дерматите.

Сходные процессы происходят в *слизистых оболочках*. Антигены здесь связываются и обрабатываются макрофагами и местными ДК и представляются Т-лимфоцитам, среди которых многие несут ТКР $\gamma\delta$, тогда как в крови и в других тканях – ТКР $\alpha\beta$. Эти Т-лимфоциты обычно находятся в лимфоидных скоплениях слизистой оболочки и в специализированных структурах – пейеровых бляшках и др.

Если антиген попадает непосредственно в кровь, то исчезает из циркуляции через несколько часов или суток. Он взаимодействует с белками и рецепторами клеток крови – может сорбироваться эритроцитами, нейтрофилами, связываться специфично или полуспецифично естественными иммуноглобулинами, компонентами комплемента, СРБ, маннансвязывающим белком, моноцитами и лимфоцитами крови. Белки и клетки, связавшие антиген, задерживаются в основном фильтре крови – селезенке, где и происходит обработка и процессинг антигенов макрофагами, стимуляция лимфоцитов, появление антителопродуцирующих клеток. Антигены разносятся кровью по организму и связываются макрофагами различных органов, а в лимфоузлах фолликулярными дендритными клетками В-клеточных зон, где они могут персистировать месяцы и годы.

Обычно в процесс вовлекаются, регионарные месту проникновения антигена, лимфатические узлы, в которых гиперплазируются фолликулы (В-зоны) и паракортикальные Т-зависимые зоны, а также мозговое вещество (зона макрофагов). Все зоны инфильтрируются лейкоцитами. Процесс обычно протекает как *лимфаденит* – воспаление лимфоузла. Под влиянием антигенов, поступающих через приносящие лимфатические сосуды, резко активируются макрофаги, усиливается фагоцитоз. В В-зонах появляются плазматические клетки, а в Т-зонах – иммунные Т-лимфоциты с ТКР.

Иммунный ответ обычно развивается в несколько этапов (рис. 5.3).

1. **Представление антигена.** Если антиген корпускулярный (микроб или другая частица), то он захватывается макрофагами и переваривается в фагосоме. Небольшие пептиды снова экспрессируются на мембране в комплексе с HLA-DR антигеном II класса и представляется Т-хелперам (I сигнал). Одновременно макрофаг активируется и выделяет ИЛ-1 и другие цитокины, активирующие Т-хелперы (II сигнал). Макрофаги, стимулированные бактериями, выделяют ИЛ-12, усиливающий дифференцировку Тх в Тх 1. Если антиген представляют В-лимфоциты, то возникают Тх 2.
2. **Индуктивная фаза.** Т-хелперы 1, и/или Тх2, получив 2 сигнала от макрофагов, выделяют соответствующий набор цитокинов, которые стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов (рис. 5.4). Причем активируются В-лимфоциты, имеющие мономерный IgM в качестве рецептора, который соответствует этому антигену, т.е. наступает селекция и избирательная стимуляция В-лимфоцитов.
3. **Эффекторная стадия.** В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, синтезирующие антитела, специфичность которых увеличивается у потомков делящихся клеток (феномен нарастания аффинитета за счет гипермутабельности генов). Параллельно возникают антигенспецифичные Т-эффекторы, несущие на своей поверхности антигенспецифические Т-клеточные рецепторы (ТКР). В итоге под влиянием антигенов в организме образуются антитела и иммунные Т-клетки.

Одновременно с развитием иммунного ответа стимулируются механизмы и клетки супрессоры, его тормозящие. Поэтому через определенное время в норме иммунная реакция затихает. В организме остается иммунологическая память: Т- и В-клетки памяти.

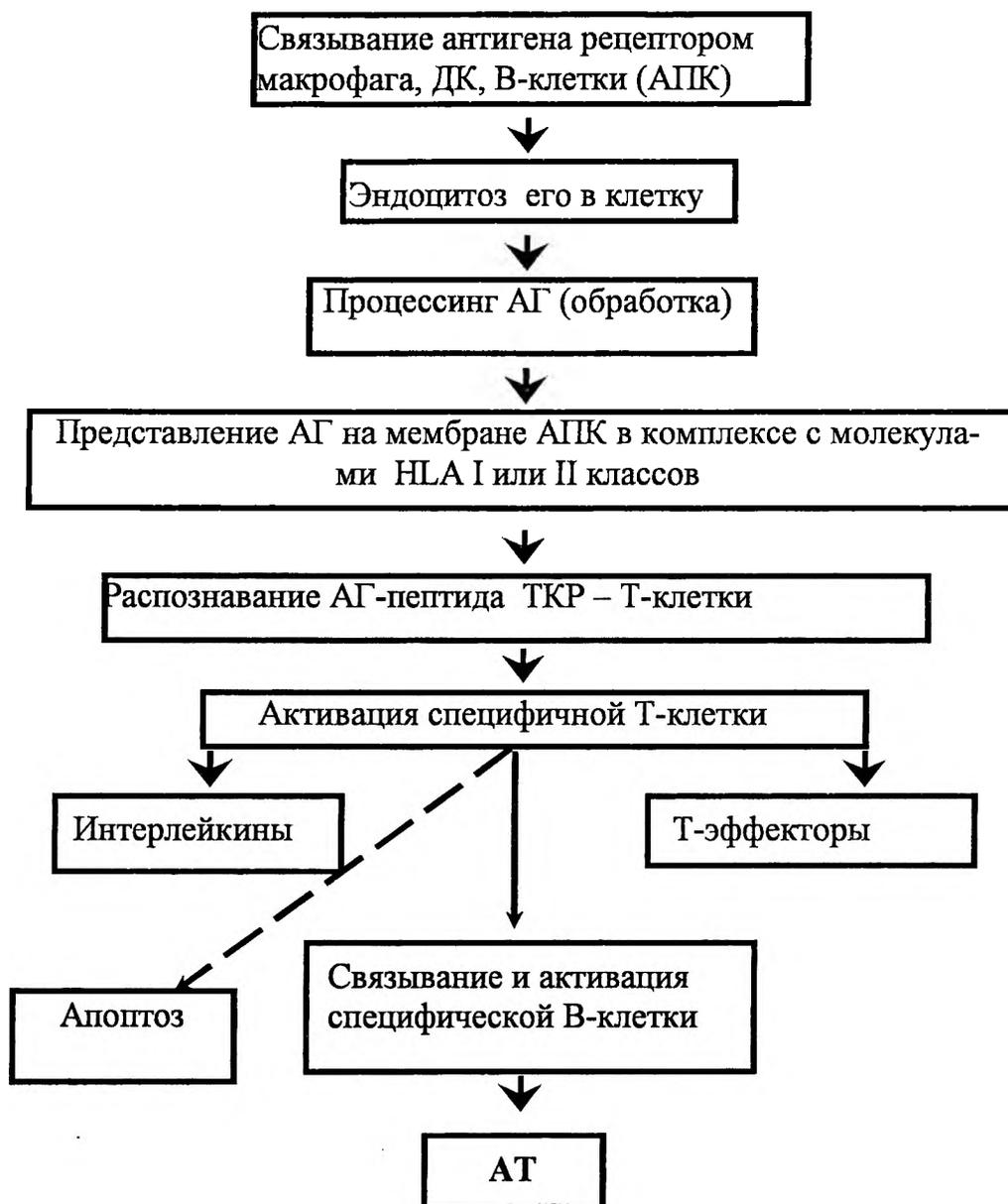


Рис. 5.3. Последовательность этапов Т-зависимого иммунного ответа на белковые антигены

Антигензависимая активация В-лимфоцитов. Первый путь, изложенный выше, - Т-зависимая активация В-лимфоцитов. Второй путь - прямая стимуляция В-клеток митогенами (PWM - pokeweed mitogen) и тимус-независимыми антигенами. Это могут быть ЛПС грамотрицательных бактерий в высоких концентрациях (10 мкг/мл), которые являются поликлональными В-активаторами. Полисахариды пневмококков, поливинилпирролидон и некоторые липиды, связывающие перекрестно два Ig-рецептора В-клетки, индуцируют синтез IgM антител. Для синтеза IgG и других изотипов необходимы Т-клеточные интерлейкины, также как и для формирования клеток памяти. В-клетки, связывая антигены своими Ig-рецепторами, могут представлять их Т-лимфоцитам.

Первичный и вторичный иммунный ответ. При попадании антигенов в организм в первые сутки наблюдается антигенемия (циркуляция антигенов в крови). Основная масса антигена исчезает из крови через сутки и накапливается в лимфоузлах. В случаях бактериемии или вирусемии количество антигена может увеличиваться.

Иммунный ответ - это реакция СИ на инфекционный или неинфекционный антиген, которая заканчивается накоплением антител и иммунных Т-лимфоцитов (с ТКР) и формированием *иммунологической памяти*. Однако эта реакция может быть abortивной, неполной, если антиген слабый, а клетки и гуморальные факторы неспецифического иммунитета (макрофаги, ЕК, комплемент) обеспечивают достаточную и быструю его элиминацию. Естественная стимуляция антигенами персистирующих на коже и слизистых оболочках условно-патогенных микроорганизмов поддерживает «тонус» клеток СИ, которые постоянно «фоново» пролиферируют, а В-клетки могут секретировать немногочисленные антитела - иммуноглобулины. Только сильная антигенная стимуляция вызывает видимый морфологически и функционально иммунный ответ, включающий все эти этапы взаимодействия клеток СИ - от распознавания антигенов до синтеза антител.

Первичный иммунный ответ развивается после латентного периода (2-3 дня). Первыми синтезируются IgM (выявляются через 2-3 суток), а затем IgG (пик – 10-14 сутки и могут сохраняться в низком титре в течение всей жизни). Параллельно отмечается небольшое увеличение уровня IgA, E, D. Образуются комплексы антиген-антитело. Одновременно уже с 3-х суток появляются иммунные Т-лимфоциты. В зависимости от вида антигена преобладают или иммунные Т-лимфоциты, или антитела (рис. 5.4).

Первичный иммунный ответ затихает через 2-3 недели после стимуляции антигеном. После него обычно остаются лимфоциты памяти и может долго поддерживаться следовой уровень IgG-антител.

Т-клетки памяти формируются под влиянием антигена в паракортикальных зонах лимфоузлов и муфтах селезенки. Они отличаются по фенотипу от других Т-клеток тем, что имеют CD45RO изоформу тирозинфосфатазы, ассоциированную с ТКР, что способствует их активации, у них повышен уровень CD44 (рецептор хоминга), Vcl-2 (ингибитор апоптоза) и они слабо экспрессируют селектин CD62L. Они подразделяются на две субпопуляции по фенотипу: 1) CD45RO⁺/CCR7⁻ – Т-лимфоциты эффекторы памяти имеют перфорин, способны продуцировать ИЛ-4 и ИЛ-5; 2) CD45RO⁺/CCR7⁺ – центральные Т-клетки памяти, слабые эффекторы. Клоны CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти больше, чем CD4⁺ Т-клеток.

В-клетки возникают в зародышевых центрах вторичных лимфоидных фолликулов под влиянием фолликулярных дендритных клеток и не дифференцируются в плазмциты. Они несут на мембране IgG и IgA, в отличие от обычных В-клеток, имеющих IgM или IgM/IgD. При стимуляции антигеном В-клетки памяти интенсивно мигрируют в костный мозг, где превращаются в плазмциты, секретирующие антитела (особенно у пожилых людей).

Плазматические клетки (ПК) ранней фазы иммунного ответа дифференцируются в экстрафолликулярных зонах белой пульпы селезенки, синтезируют низкоаффинные антитела и живут несколько дней. В костном мозге находятся долгоживущие ПК, образующие высокоаффинные антитела.

Вторичный иммунный ответ (рис. 5.4). Долгоживущие клоны антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов ответственны за «память» об антигене, способны к рециркуляции и находятся не в покое, а в фазе G1. Они несут мембранные антигенспецифические рецепторы: В-клетки преимущественно IgG, реже – IgA или IgE, Т-клетки – ТКР.

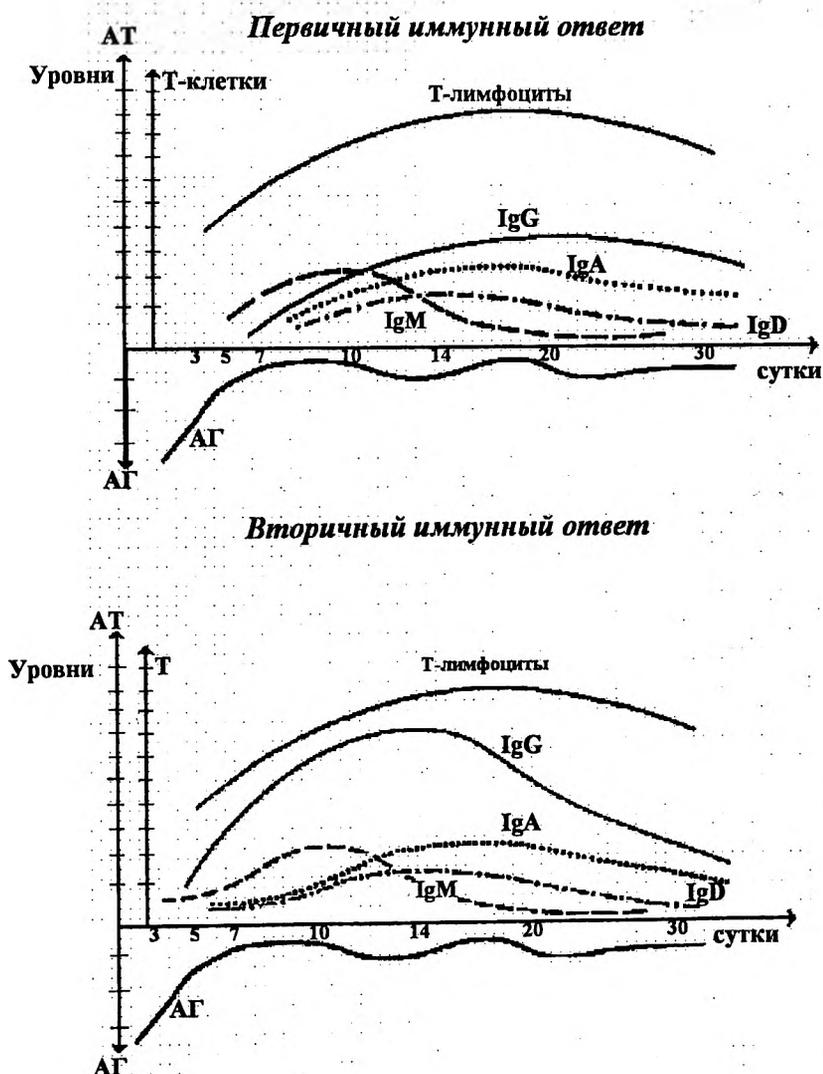


Рис. 5.4. Динамика иммунного ответа на антиген

Персистирующие в низких титрах IgG-антитела, образуя иммунный комплекс, опсонирова антиген, способны тоже усиливать вторичный иммунный ответ.

Частота встречаемости их по сравнению с исходными, «наивными» предками увеличена в 100 и более раз, а аффинность рецепторов значительно выше. Это обеспечивает их быструю пролиферацию без вспомогательных клеток при повторной встрече с антигенами (без дополнительных костимуляций).

Основные этапы активации клеток иммунной системы при вторичном иммунном ответе сводятся к следующему. Поливалентный АГ взаимодействует с 2 и более молекулами соответствующего рецептора на иммунной клетке памяти (Ig или ТКР). При этом происходит перекрестная сшивка данного рецептора. Затем возникают изменения физико-химических свойств мембраны клетки с активацией мембранных регуляторных белков и ферментов (аденилатциклазы, фосфолипазы С и др.). Образуются вторичные внутриклеточные посредники (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол, ионы Ca), активирующие системы протеинкиназ и Ca-связывающих белков (кальмодулин). Далее сигнал передается на геном клетки, которая быстро дает клон высокоспецифичных клеток.

При вторичном иммунном ответе за счет клеток памяти стимуляция синтеза антител и иммунных Т-клеток наступает быстро (через 1-3 дня), количество антител резко увеличивается (период полураспада 15 суток). Причем сразу синтезируются IgG-антитела, титры которых во много раз больше, чем при первичном ответе (см. рис. 5.4). Возрастает их сродство (аффинность) к антигену. Часть антител связывается с Fc-рецепторами лейкоцитов.

Чем больше контактов с антигенами, тем выше уровень и аффинность антител. Это явление используют при иммунизации (многократном введении антигена животным) с целью получения антисывороток, которые применяют для диагностики и лечения. Как правило, у взрослых накапливаются Т- и В-клетки памяти, а у новорожденных их нет.

Уровень IgM-антител существенно не меняется из-за отсутствия IgM⁺ В-клеток памяти. Однако в слизистых оболочках присутствуют В-клетки памяти, продуцирующие секреторные IgA-антитела, уровень которых тоже увеличивается при повторных стимуляциях, например пероральными вакцинами.

Т-клетки памяти, активированные антигеном, быстро превращаются в эффекторные. При преобладании Тх 2 усиливается образование антител, а Тх 1 – стимулируют реакции клеточного иммунитета, активируют γ -интерфероном макрофаги и развитие повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ). Стимуляция CD8⁺-клеток приводит к развитию цитотоксического ответа.

Повторные антигенные стимуляции могут приводить к развитию иммунопатологии: аллергии и аутоиммунным реакциям. При аллергии основные носители «памяти» о предыдущей встрече с аллергеном – IgE⁺ В-лимфоциты и аллергенспецифичные Т-клетки, а также персистирующие IgE-антитела, обеспечивающие быструю повторную реакцию на новый контакт с аллергеном.

Регуляция и супрессия иммунного ответа. Этапу активации иммунного ответа предшествует наличие антигена и стимулирующих взаимодействий клеток и цитокинов. Преобладание антигена в иммунных комплексах, его опсонизация – усиливает ответ, также как и наличие в них IgM-антител, связывающихся Fc-рецепторами Тх 2 и дендритными клетками, что ведет к их активации.

Как правило, иммунный ответ, достигнув своего пика, затихает, супрессируется. Основой супрессии служат два фактора: 1) элиминация антигена, или резкое уменьшение его количества и связывание клетками-хранителями (дендритные клетки и др.); 2) включение комплекса специфических супрессорных регуляторных механизмов. Этот супрессорный комплекс объединяет клетки с соответствующими рецепторами и цитокины.

Хотя супрессорная функция CD8⁺ Т-лимфоцитов-цитотоксических иногда может проявляться, они не являются специалистами-супрессорами. Супрессию эти клетки могут вызывать, если несут Fas-лиганд, связывая через который Fas-рецептор активированных Т-клеток, могут индуцировать их апоптоз.

Супрессия иммунного ответа обеспечивается сочетанием различных механизмов, включающих:

- индукцию апоптоза активированных Т- и В-лимфоцитов и других лейкоцитов различными путями (основной механизм супрессии иммунного ответа)
- накопление CD4⁺-лимфоцитов, выделяющих много цитокина TGF- β_1 (Тх 3), который сильно подавляет лимфопоз и активность макрофагов
- местные, органнне супрессорные субпопуляции ЕК и ЕК-подобных Т-клеток, которые имеются в печени, децидуальной оболочке плода и, видимо, в других тканях
- продуцируемые тучными клетками и Тх 2 ИЛ-4 и ИЛ-13, подавляющие дифференцировку Тх 0 в Тх 1 и ИФН- γ , выделяемый Тх 1, который ингибирует созревание Тх 2
- антитела класса IgG, которые, связываясь с Fc γ RII (CD32) рецептором на зрелых В-клетках, подавляют их созревание в плазмациты
- реакцию «идиотип-антиидиотип», усиливающиеся одновременно с иммунным ответом

Следовательно, в самом развитии иммунного ответа заложены механизмы, ингибирующие его прогрессирование по мере нарастания.

Нервная и эндокринная системы осуществляют регуляцию функций СИ. Гормоны и медиаторы эндокринной и вегетативной нервной системы взаимодействуют с соответствующими рецепторами клеток СИ и усиливают или угнетают их функции. На клетках СИ широко представлены рецепторы для гормонов, медиаторов, нейропептидов.

Кортизол, адренкортикотропный гормон, адреналин, андрогены, эстрогены индуцируют апоптоз и подавляют пролиферацию лимфоцитов и иммунный ответ.

Кортикостероиды угнетают преимущественно продукцию цитокинов Тх 1 типа (больше чем Тх 2) и усиливают образование ТФР β , ингибирующего пролиферацию лимфоцитов.

Соматотропин, тироксин, инсулин усиливают пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Однако эффекты часто зависят от конкретных условий и могут быть противоположными. С другой стороны, цитокины ИЛ-1 и ФНО α оказывают влияние на гипоталамус индуцируя лихорадку. Центральная нервная система оказывает влияние на СИ в том числе путем условно-рефлекторной стимуляции или угнетения ее активности.

Иммунологическая толерантность и регуляция иммунного ответа

Возможны ситуации, когда СИ макроорганизма не способна отвечать на определенные АГ. Такая ее неответственность получила название *иммунологической толерантности* (толерантность – терпимость, неответственность). Она характеризуется специфическим подавлением иммунного ответа, возникшем после предварительного введения антигена. Это явление было открыто П. Медавара на мышках в 1953 г. Оказалось, что если эмбрионам белых мышей ввести клетки селезенки других линий мышей (черных), то взрослые белые особи, выросшие из этих эмбрионов, не отторгают трансплантаты кожи черных мышей, т.е. становятся к ним толерантными. Обычные мыши отторгали такие аллогенные трансплантаты. Аналогичные опыты провел М. Гашек на разных породах кур.

В результате этих экспериментов было доказано, что врожденная толерантность к антигену (толерогену) возникает, когда происходит внутриутробный контакт организма с этим антигеном. В этом случае организм после рождения будет воспринимать данный АГ как «свое». Такая толерантность объясняется тем, что в эмбриогенезе происходит гибель или супрессия клонов-предшественников Т-лимфоцитов, способных взаимодействовать с антигеном. Толерантность может развиваться на любые антигены: аллогенные клетки, вирусные и бактериальные антигены. Она может быть полной – отсутствие ответа, и частичной – подавление синтеза антител одного изотипа или Т-клеточного ответа.

Существует *врожденная* и *приобретенная* толерантность. К врожденной относится ауто толерантность к собственным клеткам и молекулам. Она нарушается при аутоиммунных реакциях. Особый вид толерантности наблюдается у матери к антигенам плода в период его вынашивания.

Приобретенная толерантность бывает 2-х видов: *высокодозовая* и *низкодозовая*. Высокодозовая толерантность возникает при попадании в организм больших доз антигена, особенно введенного на фоне подавления иммунитета (облучение, применение иммунодепрессантов). Такое большое количество АГ вызывает гибель реактивных к нему лимфоцитов (*иммунологический паралич*).

В ситуациях высокодозовой толерантности может иметь место *клональная делеция* (элиминация, инактивация) антигенреактивного клона в результате апоптоза, или *анергия* – блокада рецепторов специфических клонов Т- и В-лимфоцитов. *Анергия* – неответственность на антиген, встречается как вариант высокодозовой толерантности на фоне подавления иммунного ответа.

Низкодозовая толерантность возникает при введении малых доз определенных АГ. Она может быть обусловлена активацией Т- или В-клеток супрессоров, подавляющих иммунную реакцию. Особым ее видом является десенсибилизация и специфическая иммунотерапия (аллерговакцинация) аллергенами при лечении аллергических заболеваний, когда введение малых, а затем больших доз аллергена подавляет иммунный – аллергический ответ. Считают, что при этом характерный для аллергии синтез антител класса IgE переключается на образование антител класса IgG или угнетается активность Тх 2.

Механизмы разных видов толерантности различны. В одних случаях она обусловлена естественной регуляцией иммунного ответа. Таким вариантом является ауто толерантность к «своему». Эта регуляция иммунного ответа может осуществляться по механизму *идиотип-антиидиотипической сети* (по Н.К. Эрне). Сущность ее заключается в следующем. К одному и тому же АГ антитела синтезируются различными клонами лимфоцитов. Такие АТ (или, что равнозначно – Т-клеточные рецепторы) будут несколько отличаться по строению друг от друга. В активном центре таких АТ или рецепторов находятся уникальные антигенные детерминанты, присущие только данному клону лимфоцитов и отличающие его от любых других. Они получили название *идиотопов*. Сам АГ-связывающий участок АТ был назван *паратопом*. Совокупность всех идиотопов данного антитела получила название *идиотипа*. При разворачивании иммунного ответа первоначально синтезируются АТ первого поколения, направленные к данному АГ. Они получили название *идиотипических* антител (несущих идиотип). К их активным центрам, в свою очередь, впоследствии вырабатываются АТ второго поколения – *антиидиотипические*. Они блокируют синтез идиотипических АТ. Так осуществляется естественное затухание иммунного ответа, снижающее вероятность развития аутоиммунных процессов.

В целом же в настоящее время оба механизма поддержания толерантности (делекция клонов и их супрессия) рассматриваются как взаимодополняющие.

Полезные виды толерантности: ауто толерантность, толерантность матери к антигенам плода и полученная к аллергенам при иммунотерапии. Патологический вид – это анергия, неответственность на вирулентные микроорганизмы.

6. ОНТОГЕНЕЗ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Система иммунитета плода

Система иммунитета матери относительно толерантна к антигенам плода, экспрессируемым за счет гаплотипа отцовских генов. Эта толерантность обеспечивается плацентарным барьером (трофобластом). Плацента и плод синтезируют иммунорегуляторные гормоны и цитокины, избирательно суппрессирующие ответ клеток СИ матери, находящихся в плаценте, на антигены плода.

Экспрессия рецепторов и лигандов, молекул HLA-системы (молекулы HLA-G) в плаценте такова, что она обеспечивает взаимную ингибицию активности клеток плода и матери.

Однако развитие системы иммунитета плода контролируется взаимодействием с СИ матери уже тем, что ее иммуноглобулины G и цитокины проникают через плаценту, а для нормального развития плода необходима определенная степень их несовместимости по HLA-антигенам отцовского генотипа.

Развитие системы иммунитета у плода человека имеет характерные черты. Становление иммунитета на внутриутробном этапе жизни определяется генами соответствующего индивидуума. В эмбриональном и внутриутробном периоде активность генов может меняться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов, что приводит к особенностям иммунологической реактивности конкретного новорожденного. Эти изменения существенны при патологии плаценты, когда плод не защищен от контактов с чужеродными веществами материнского и экзогенного происхождения, что нарушает естественный ход функциональной и морфологической дифференцировки системы иммунитета.

Система иммунитета беременной женщины проявляет относительную толерантность (нечувствительность) к антигенам эмбриона и плода опять-таки благодаря наличию плацентарного барьера, при патологии которого эта толерантность нарушается.

Первичным источником гемопоэтических клеток, способных дифференцироваться в лимфопоэтические линии, является клеточный мешок. У плода гемопоэз возникает в рудиментарном желточном мешке между 3 и 6 неделями внутриутробного развития. Происходит пролиферация стволовых клеток, а на 6 и 7 неделе начинается миграция плюрипотентных клеток в зачатки фетальной печени, вилочковой железы и костного мозга. Уже в желточном мешке и печени появляются первичные макрофаги.

Дальнейшая дифференцировка стволовых клеток происходит при специфическом взаимодействии микроокружения в тканях, в которые они мигрировали.

Закладка тимуса – важного органа системы иммунитета, происходит на 7-й неделе внутриутробного развития в области 3-го и 4-го карманов жаберных дуг в виде эпителиально-мезенхимального скопления. На 7-8 неделе тимус заполняется стволовыми клетками из печени и становится лимфоэпителиальным образованием. В 8,5 недель в нем появляются предшественники Т-клеток, имеющие CD2 и CD7 антигены.

Т-клетки, имеющие $\gamma\delta$ ТКР, участвующие во врожденном иммунитете, появляются раньше, чем Т-клетки с $\alpha\beta$ ТКР – основные участники адаптивного иммунитета. Большинство Т-клеток плода экспрессируют CD45RA – маркер наивных Т-клеток. Однако в случаях внутриутробной инфекции они могут дифференцироваться в клетки с CD45RO молекулой, указывающую на стимуляцию антигеном. 9-16% Т-клеток плода имеют рецептор к ИЛ-2 (CD25) – маркер активации.

У 14-недельного плода в тимусе различают 2 слоя: корковый с большим содержанием тимоцитов – предшественников Т-лимфоцитов и мозговой, где имеются эпителиодные клетки. Последние синтезируют гормоны тимуса (тимозины и др.), под влиянием которых тимоциты превращаются в зрелые Т-лимфоциты. Они имеют характерные дифференцировочные антигены CD2, CD3 и CD4 (Т-хелперы) или CD8 (Т-супрессоры), а также HLA-антигены I класса. Антигены HLA – II класса и ИЛ-2 рецепторы появляются на Т-лимфоцитах при их активации. Т-хелперы – вспомогательные клетки, выделяя ИЛ-2, стимулируют созревание Т- и В-лимфоцитов.

К концу 3 месяца беременности в мозговом слое вилочковой железы плода появляются тельца Гассала – характерные для тимуса морфологические образования. Покинувшие вилочковую железу Т-лимфоциты мигрируют в паракортикальные зоны лимфатических узлов, периартериоллярные зоны селезенки, в другие ткани.

Эти клетки по функциональной способности могут осуществлять реакцию трансплантата против хозяина, а также приобретать цитотоксическую активность.

Рудимент *селезенки* появляется на 5 неделе внутриутробного развития; лимфоциты в ней – на 11-й неделе. Центральные артериолы формируются в селезенке на 12-14 неделе, скопления лимфоцитов вокруг центральных артериол заметны, начиная с 17-й недели внутриутробного развития. Максимальная лейкопоэтическая активность обнаруживается на 5-м месяце внутриутробного развития. К 22-й неделе в ней преобладают лимфоциты.

Начало функционирования *костного мозга* относят к 11-12 неделе. В этот период он также, как и селезенка и лимфатические узлы активно заселяется лимфоцитами, но основным источником этих клеток продолжает оставаться печень плода. Закладка лимфатических узлов начинается на 4-м месяце фетального периода, а окончательное формирование завершается в постнатальном периоде.

В *периферической крови* эмбриона лимфоциты обнаруживаются на 7 неделе развития. Т-лимфоциты выявляются в тканях плода на 40 день гестационного возраста, изначально в печени и костном мозге. Что каса-

ются других лимфоидных структур плода, то их обнаруживают в небольшом количестве в элементах аппендикса на 13 неделе, тонкого кишечника на 24-25 неделе. Предшественники В-клеток В-1 популяции имеют CD5 антиген. Они появляются в печени и селезенке (с 8-й по 10-ю неделю).

Зрелые В-лимфоциты выявляются в крови плода на 12-14 неделе, в эти же сроки обнаруживается их способность к образованию плазматических клеток и продукции антител. Присутствие плазматических клеток в лимфоидных тканях плода, как правило, свидетельствует об антигенной стимуляции, т.е. внутриутробном инфицировании. Степень зрелости В-лимфоцитов определяется по наличию на их мембране иммуноглобулинов и CD-молекул, а также рецепторов к комплементу и липополисахаридам. Первым на мембране В-лимфоцита является иммуноглобулин М (IgM), затем его плотность уменьшается и начинают выявляться D, G, A и E.

Синтез IgA доказан после 30 недели внутриутробного развития, а IgG и IgM плод в состоянии синтезировать с 20 недели гестации, а по данным некоторых исследователей еще и раньше – на 10-11 неделе. Содержание IgG в крови плода на 17-18 неделе гестации около 0,1-0,3 г/л, после 30 недели – 0,4 г/л. Высокий уровень IgG у доношенного новорожденного (8-10 г/л) обусловлен материнским IgG, который в последние недели беременности активно транспортируется через плаценту. Он связывается с Fcγ-рецептором на поверхности клеток трофобласта, пиноцитируется ими и поступает в кровь плода.

Антитела классов IgM, -A и -E через плаценту не переходят, поэтому организм новорожденного остается недостаточно защищенным от инфекции. Эта ситуация сохраняется весь неонатальный период и далее до 3-6 месяцев жизни.

При отсутствии внутриутробной антигенной стимуляции интенсивность синтеза иммуноглобулинов плодом очень низкая. В околоплодных водах мало иммуноглобулинов: IgG – 0,26±0,1 г/л, IgA преимущественно секреторный – 0,03±0,01, IgM – 0.

Защита плода от инфекции обеспечивается несколькими механизмами – плацентарный барьер, плодные оболочки, материнские антитела класса IgG и соответствующий синтез антител. Антибактериальная активность околоплодных вод зависит от лизоцима, трансферрина, бета-лизинов, иммуноглобулинов, пероксидазы.

В сыворотке крови новорожденных присутствует *комплемент*, уровень которого достигает в среднем 50% активности сыворотки крови взрослых лиц. Ввиду того, что не удалось установить трансплацентарную передачу компонентов комплемента, сделан вывод, что протеины комплемента синтезируются до рождения. Компоненты C4, C3 и C5 синтезируются на стадии раннего онтогенеза целым рядом органов и клеток. Главным местом их синтеза является внутриутробная печень, вилочковая железа, а также толстый кишечник.

Гранулоциты и моноциты появляются в печени плода на 2 месяце беременности, а затем основным местом их продукции является костный мозг. В функциональном отношении гранулоциты плода отличаются сниженной способностью к адгезии (прилипанию) и хемотаксису. При внутриутробном инфицировании пул нейтрофилов быстро истощается. Фагоцитоз у плода незавершенный, что связано с недостаточностью высвобождения лизосомальных ферментов.

Естественные киллеры находят в печени 5-недельного плода, и к 18-й неделе их количество увеличивается, достигая 15-25% всех клеток печени. Способность к элиминации чужеродных клеток, не имеющих HLA-молекул I класса, у них слабая. Однако, они активно участвуют в формировании всего клеточного спектра печени и других структур, так как количество их в пуповинной крови тоже достаточно высокое (10-15%).

Система молекулярных медиаторов иммунитета цитокинов регулирует созревание СИ плода. В плаценте синтезируются гамма-интерфероны и интерлейкины, соотношение которых между собой и с рецепторами определяет дифференцировку клеток и их функции. В этом процессе участвуют ростовые факторы (фактор роста стволовых клеток, фактор роста нервов и др.). Многие цитокины выявляются в амниотической жидкости.

Иммунитет доношенного новорожденного и транзиторные состояния

Рождение ребенка сопровождается началом сильной атаки чужеродными веществами и антигенной стимуляцией его системы иммунитета. Чрезвычайно мощным источником антигенов является микробная флора, заселяющая желудочно-кишечный тракт. Раннее постнатальное развитие системы иммунитета новорожденного характеризуется постоянным дальнейшим развитием и формированием адаптогенных механизмов. Рост функциональной активности системы иммунитета находит отражение в количественном приросте клеток и тканей лимфоидной системы. Именно в периоде новорожденности происходит становление взаимосвязей между отдельными звеньями в системе иммунитета.

Фагоцитарная система новорожденных. Фагоциты новорожденных практически полностью функциональны, хотя пониженная опсонизирующая активность сыворотки крови новорожденного ребенка в отношении разных микроорганизмов дает повод говорить о фагоцитарной недостаточности. Получены доказательства, свидетельствующие о том, что фагоциты крови новорожденного ребенка могут обладать даже более высокой фагоцитарной активностью по сравнению с клетками взрослых людей, если создать соответствующие условия «опсонизации», т.е. добавить к фагоцитам новорожденного сыворотку крови взрослых доноров. Следовательно, в периоде новорожденности имеется не дефицит фагоцитоза, а лишь транзиторная недостаточность опсонизирующей активности сыворотки крови. Опсонизирующая активность сывороток крови новорожденных детей несколько коррелирует с массой тела при рождении. У детей с нормальной массой тела (при рождении более 3000 г) определяются достаточные титры опсонов, самый заметный дефицит опсонов определяется у детей с пренатальной дистрофией и у недоношенных.

Причину дефицита опсонинов в сыворотке крови у новорожденных можно объяснить низким уровнем IgM, IgG и некоторых компонентов комплемента.

Система комплемента новорожденного. Уровень комплемента в сыворотке новорожденного составляет около 50% уровня компонентов комплемента – C1, C2, C3 и C4 в материнской сыворотке, где этих компонентов комплемента в 1,5-2 раза выше, чем в сыворотке их новорожденных детей, т.е. имеет место физиологический дефицит комплемента, что сказывается на антиинфекционной резистентности новорожденного. Есть взаимосвязь между редуцированным воспалительным ответом новорожденного и пониженным уровнем комплемента. Содержание пропердина и уровень комплемента отчетливо повышается к 5-6 дню жизни новорожденного ребенка, а к концу периода новорожденности между отдельными компонентами комплемента устанавливаются физиологические.

T-клеточная система. Содержание T-лимфоцитов в периферической крови достаточное, поэтому нет оснований говорить о дефиците T-клеточной системы иммунитета по количественным показателям.

Изучение функциональной активности лимфоцитов новорожденных показало, что отмечается выраженная реакция бластной трансформации как спонтанная, так и стимулированная митогенами, например, фитогемагглютинином. Однако имеется определенная ареактивность в отношении бактериальных антигенов. Киллерная активность T-лимфоцитов и выработка интерлейкинов понижена по сравнению со взрослыми.

Среди T-лимфоцитов 50-65% у новорожденного составляют T-хелперы, несущие CD4 молекулы, а 25-30% имеют CD8 T-фенотип. T-клетки отвечают на инфекционные антигены (см. Иммунитет и инфекция). Однако уровень продукции цитокинов понижен.

B-клеточная система новорожденного. Выявляется высокое содержание B-лимфоцитов в пуповинной крови новорожденного. Количество B-лимфоцитов, имеющих поверхностные иммуноглобулины, в первые дни жизни несколько снижено (табл. 6.1) при сравнении с таковыми показателями у взрослых лиц. Кроме того, B-лимфоциты с рецепторами к IgA обычно не обнаруживаются, напротив, лимфоциты с мембранными IgD выявляются в количестве 13-14%, что намного превышает таковой показатель у взрослых лиц. Таким образом, у новорожденных детей также нет дефицита B-лимфоцитов, но больше их незрелых субпопуляций.

Таблица 6.1

Содержание T- и B-лимфоцитов в периферической крови в зависимости от возраста (%)

Возраст	T-лимфоциты (CD3 ⁺)	B-лимфоциты: (CD22 ⁺)	B-лимфоциты с поверхностными иммуноглобулинами:		
			G	M	A
Новорожденный:					
1-2 день	48±2,6	32±2,6	13±1,5	2,9±0,7	–
5-6 день	49±2,8	26±1,8	14±1,7	2,5±0,4	–
12-й день	56±3,0	25±2,1	10,4±1,4	3,1±0,8	–
20-й день	60±3,2	25±2,4	9±1,5	4,5±1,0	–
1 месяц	60±3,0	24±1,7	7,8±1,6	5,6±1,1	3±0,5

Уровень B-лимфоцитов, несущих дифференцировочные антигены CD19, CD22 у новорожденных несколько выше, чем у взрослых (см табл. 6.1). Однако они способны секретировать преимущественно IgM.

Имуноглобулины. Основная масса иммуноглобулинов новорожденного при рождении представлена материнским IgG, содержание его почти полностью коррелирует с уровнем IgG в сыворотке крови матери (табл. 6.2). IgM содержится в пуповинной сыворотке в количестве 1/8-1/10 части от материнского уровня, т.е. в пределах 0,25-0,30 г/л сыворотки. IgA в сыворотке крови пуповины в норме не обнаруживается. IgE выявляется в крайне низких количествах, средние цифры его определения колеблются в пределах 10-100 МЕ/л. Уровень его повышен у новорожденных, предрасположенных к аллергии. Поскольку IgE не проходит через плаценту, следует считать его продуктом самостоятельного синтеза. Содержание IgD при рождении также крайне низкое или он вообще не определяется.

Таблица 6.2

Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей

Возраст	Концентрация в г/л			
	IgG	IgM	IgA	IgE, МЕ/л
1 день	10±0,42	0,16±0,02	0,02±0,02	0-10
6 день	9,8±0,36	0,19±0,03	0,08±0,04	0-10
12 день	9,7±0,34	0,24±0,04	0,08±0,05	0-20
20 день	8,9±0,28	0,27±0,03	0,12±0,04	0-20
1 месяц	10±0,35	0,28±0,05	0,16±0,03	0-20
3 месяца	5,0±1,2	0,21±0,16	0,32±0,12	0-20
4-6 месяцев	5,2±1,8	0,36±0,18	0,38±0,14	0-30
7-12 месяцев	7,5±2,2	0,76±0,27	0,54±0,16	5-50
13-24 месяца	9,5±2,7	0,88±0,36	0,67±0,19	5-70
3-5 лет	11,5±2,4	0,89±0,24	1,2±0,32	20-100
6-8 лет	11,8±2,8	1,0±0,36	1,5±0,35	20-100

IgG в сыворотке крови новорожденных – это антитела к антигенам тех микроорганизмов, с которыми мать контактировала до или во время беременности. С первых дней жизни выявляется значительный подъем уровня IgM. Содержание его становится особенно высоким на 2-3 неделе жизни ребенка. Уровень IgG, полученного от матери, постепенно снижается, а собственный синтез IgG – наоборот, увеличивается и достигает условного норматива взрослого человека не ранее чем к 2-м годам жизни или позже.

Иммуноглобулин А в крови появляется со 2 недели после рождения.

Еще до начала синтеза молекул IgA секреторный компонент присутствует в свободном виде, а образование полноценной молекулы секреторного sIgA происходит позднее. Недостаточность гуморального иммунитета за счет sIgA компенсируется молозивом, в котором его концентрация превышает уровень в сыворотке взрослого человека более, чем в 20 раз. Основную роль в стимуляции синтеза иммуноглобулинов играет микрофлора организма ребенка, т.е. формирование соответствующего биоценоза. Способность к антителообразованию определяется постнатальным возрастом ребенка, а не гестационным. В общем антительный ответ новорожденного характеризуется замедленным переключением синтеза антител, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов. Так, если у взрослых для переключения синтеза от IgM на IgG требуется в среднем 1-2 недели, то у новорожденных этот срок значительно больше – от 3 до 4-5 недель. Это связано с тем, что антителообразование протекает по первичному типу и требует также большего количества антигена. Дефициты иммуноглобулинов являются наиболее частыми причинами ИДБ у детей.

Период новорожденности является иммунологически первым критическим периодом, когда в организм естественно поступает большое количество микроорганизмов, заселяющих кожу и слизистые оболочки. Дополнительно осуществляется искусственная иммунологическая интервенция во внутреннюю среду – вакцины БЦЖ, HBsAg. В этот период имеется ряд структурно-функциональных особенностей СИ ребенка, отличающих ее от СИ взрослого, что, очевидно, помогает ей в большинстве случаев выйти из трудной ситуации. Однако у некоторых детей уже в этот период проявляются дефициты клеточного преимущественно врожденного иммунитета (Т_уд, ЕК, В-1, фагоцитоз), что приводит к развитию ИДБ с клиникой тяжелых вирусных и бактериальных инфекций.

У детей, родившихся от матерей с инфекционно-воспалительными аутоиммунными, аллергическими заболеваниями, имеется существенный риск развития аналогичной иммунопатологии, что обусловлено, с одной стороны, генетической предрасположенностью, с другой – контактом с инфектами, в случае инфекций.

Особенности системы иммунитета недоношенного новорожденного. Иммунологическая реактивность недоношенных детей в целом характеризуется незрелостью и лабильностью. Показатели неспецифических факторов защиты (уровень пропердина, титр комплемента, содержание лизоцима и фагоцитоз) у здоровых недоношенных новорожденных ниже, чем у доношенных того же возраста. Наиболее высокие показатели обнаруживаются при исследовании фагоцитарной активности лейкоцитов и лизоцима. Фагоцитарная активность и титр комплемента зависят от степени недоношенности, состояния здоровья матери во время беременности. Чем больше недоношен ребенок, тем ниже у него показатели неспецифических факторов защиты. Имеется значительный дефицит некоторых функций фагоцитоза за счет опсонингов. Степень снижения уровня IgG у недоношенных зависит от гестационного возраста. Одновременно снижен уровень антител, полученных от матери в виде иммуноглобулинов этого класса.

Наиболее уязвимы в иммунологическом отношении дети первых 20 дней жизни, так как в этот период происходит выраженный распад иммуноглобулинов. В это же время постепенно начинается синтез иммуноглобулинов класса М, который преобладает над классами G и А. Но, несмотря на способность недоношенного ребенка синтезировать IgM и антитела, это не обеспечивает ему надежную защиту.

Средние показатели IgG у здоровых недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста: 27 недель – 3,4 г/л; 29 недель – 4,0 г/л; 30-31 неделя – 4,8 г/л; 34-35 недель – 6,9 г/л; 38-39 недель – 8,4 г/л; 40 недель – 9,5 г/л.

Более низкие показатели иммунитета отмечаются у глубоко недоношенных детей с отягощенным анамнезом и у больных с поражением ЦНС. Количественные показатели Т- и В-клеточных систем мало чем отличаются от таковых у доношенных детей, но их функциональная активность характеризуется как низкая. У недоношенных детей определяется повышенный процент малодифференцированных, «нулевых» лимфоцитов.

Таким образом, недоношенность усугубляет физиологический дефицит некоторых факторов естественного и специфического иммунитета, что обуславливает повышенную восприимчивость к инфекциям этих детей в сравнении с доношенными детьми.

Развитие системы иммунитета детей

Созревание и дифференцировка СИ продолжается многие годы. Уровень иммуноглобулина G снижается у детей раннего возраста из-за катаболизма материнского, тогда как синтез собственного недостаточен. Поэтому у детей в возрасте 1,5-5 месяцев может быть снижен уровень IgG. Уровень его достигает низших величин у взрослых к 1,5-2 годам и продолжает увеличиваться, что обусловлено вакцинацией и ревакцинацией детей различными вакцинами. Иммунопрофилактика, наряду с защитой от инфекций, служит мощным иммуномодулирующим фактором, влияющим не только положительно, но и отрицательно на формирование системы иммунитета ребенка. Поэтому говорить о «норме» ее показателей у детей можно лишь весьма условно и с учетом вида и времени сделанных прививок. Отсюда и резкие разбросы величин норм любых показателей СИ у детей,

приводимых в различных исследованиях. После первичной вакцинации преобладает синтез IgM-антител, и его уровень увеличивается, так как у детей раннего возраста их синтез медленно переключается на IgG.

У детей первых месяцев жизни нет или мало IgA, в том числе секреторного в секретах слизистых оболочек, что компенсируется его наличием в молоке матери при грудном вскармливании. Однако его уровень достигает взрослых величин к 2-4 годам. С периода полового созревания функция тимуса начинает снижаться.

Уровни субклассов IgG (табл. 6.3) достигают величин взрослых в разные возрастные периоды: IgG₁ и IgG₄ к 8 годам, IgG₃ – к 10, IgG₂ – к 12 годам. Дефицит IgG₂ и IgG₄ в раннем возрасте служит причиной повышенной чувствительности детей к гемофильной палочке, пневмококкам и менингококкам. Лишь к 7-8 годам, а нередко к 12 годам уровни иммуноглобулинов приближаются к величинам взрослых, а в 14-20 лет уровни IgG могут превышать (16,6±0,46) их стандартные величины.

В 3-6 мес наблюдается ослабление пассивного гуморального иммунитета из-за распада IgG матери. На антигены развивается IgM-ответ, не создающий иммунологической памяти, т.е. стойкого иммунитета. Первая вакцинация против столбняка, дифтерии, кори, полиомиелита индуцирует такой ответ и только ревакцинации обеспечивают появление IgG-антител и иммунологической памяти. Однако, если остались антитела матери, иммунный ответ на антиген вакцины может не возникнуть. В этот период повышена чувствительность к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусам, РС-вирусу, проявляются гуморальные генетические иммунодефициты.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз, возникающий к месяцу и продолжающийся до 5-6 лет, возможно связан с повышенной активностью и увеличением массы тимуса, достигающей максимума к 6-ти годам. Однако количественные отношения Т- и В-лимфоцитов сохраняются на обычном уровне. В тимусе активно созревают Т-лимфоциты, имеющие ТКР $\alpha\beta$, которые расселяются по Т-зависимым зонам лимфоидных органов. Лимфоузлы и лимфоидные органы (миндалины и др.) при ответе на инфекции гиперплазируются, поэтому лимфоаденопатии у детей частое явление.

К 2-3 годам ребенок переносит массу прививок, вызывающих транзиторные и стойкие иммуномодуляющие, полезные и вредные. В этот период возможно проявление некоторых комбинированных генетических иммунодефицитов (синдром Луи-Барр и др.). Лимфоцитоз каким-то образом предназначен компенсировать недостающие (по сравнению со взрослыми) звенья в СИ, для создания естественного и адаптивного иммунитета. Синтез IgG2 остается пониженным, структуры местного иммунитета еще формируются, повышена чувствительность к респираторным вирусным инфекциям, гемофильной палочке и другим инфектам.

В 4-6 лет наблюдается «перекрест» между лимфоцитами и гранулоцитами, относительные и абсолютные их количества уравниваются. Уровни IgG и IgM иммуноглобулинов Т- и В-лимфоцитов и другие показатели приближаются к величинам взрослых. Однако уровень IgA может быть еще понижен. В подростковый период (девочки 12-13 лет, мальчики 14-15 лет) наблюдается относительное уменьшение массы лимфоидных органов, под влиянием половых гормонов начинается инволюция тимуса. Масса тимуса уменьшается и в зрелом возрасте, основные его структуры замещаются соединительной тканью, но остаются небольшие вероятно функционирующие островки. Соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета стабилизируется. Отмечается появление аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний и хронических воспалительных процессов, отражающих как генетическую предрасположенность, так и следствие предшествующих естественных и искусственных интервенций в формировании СИ на ранних этапах.

Роль женского молока в формировании иммунитета детей

О значении материнского молока с точки зрения физиологии питания известно давно. Наряду с тем, что грудное молоко обеспечивает развитие и становление жизненно важных функций организма ребенка, оно способствует дифференцировке его системы иммунитета и защите от всего «чужого».

Кроме того, с молоком матери в организм новорожденного поступают клетки и гуморальные факторы иммунитета, что в совокупности решает адаптационные реакции и обеспечивает дифференцированные стимулы для развития системы иммунитета новорожденного ребенка.

В молочных железах под влиянием прогестерона, эстрогенов, пролактина и других гормонов и цитокинов формируется секреторная СИ.

В молоке содержатся лейкоциты (1,3-1,5×10⁶/мл), среди которых 10% лимфоцитов, до 85% макрофагов и нейтрофилов, имеются клетки эпителия. Среди лимфоцитов 50-75% Т-клетки и 23-25% – В-лимфоцитов с mIgA. Лимфоциты и макрофаги функционально активны. Макрофаги способны к фагоцитозу бактерий и выделяют лизоцим, лактоферрин, компоненты комплемента. Лимфоциты пролиферируют при стимуляции PPD, антигенами вирусов кори и паротита, однако слабее реагируют на ФГА и CopA, чем лимфоциты крови. Предполагается, что лимфоциты молока иногда могут индуцировать РТПХ у детей и развитие лимфом.

Женское молоко и молоко содержит все классы иммуноглобулинов и, особенно, секреторный иммуноглобулин А, который представляет один из центральных механизмов местного иммунитета. Именно этот иммуноглобулин, полученный с молоком матери, защищает эпителий слизистой оболочки кишечника от прилипания к нему микробов, опсонизируя их, что способствует их удалению со слизью. В молоке женщин имеются антитела против широкого спектра микроорганизмов: энтеропатогенных серотипов кишечной палочки, сальмонелл, стрептококков, пневмококков, шигелл, дифтерии, столбняка и др., а также против вирусов. Доказано, что эти антитела активно функционируют в кишечнике новорожденных.

Уровень sIgA в молозиве составляет 15-40 мг/мл, но в течение нескольких дней снижается до 1 мг/мл. Концентрация IgM – 0,1 мг/мл, IgG – 0,05 мг/мл. Среди иммуноглобулинов выявляются антитела к кишечной

палочке (\log_2 титра 4-6), стафилококкам, пневмококкам и другим микробам. Секреторный IgA взаимодействует со стрептококками, вирусом полиомиелита, гриппа и др. Он сохраняет активность в кишечнике детей.

Лейкоциты и иммуноглобулины-антитела молока обеспечивают пассивный иммунитет новорожденных и детей раннего возраста, прежде всего к кишечным инфекциям. В молоке содержится много других бактерицидных факторов: лактоферрин, лизоцим, факторы комплемента и цитокины. Лейкоциты могут передавать специфические факторы и создавать *адоптивный иммунитет*, в частности, за счет фактора переноса «наводить» сенсibilизацию к антигенам, по-видимому, путем активации лимфоцитов, имеющих соответствующие ТКР (TCR). У новорожденных детей туберкулин-положительных женщин могут быть положительными пробы на PPD, а лимфоциты пуповинной крови реагируют на него *in vitro* в реакции подавления миграции лейкоцитов.

Цитокины, получаемые с молоком матери, индуцируют формирование структур СИ слизистых оболочек кишечника и других, обеспечивающих местный иммунитет.

Следовательно, искусственное вскармливание по существу создаст вторичный иммунодефицит у ребенка, часто проявляющийся кишечными инфекциями.

Система иммунитета взрослых и пожилых

Взаимодействие СИ с патогенами внешней среды, начатое после рождения, продолжается всю жизнь. Основные взаимодействия происходят через специальные лимфоидно-эпителиальные образования слизистых оболочек: лимфоглоточное кольцо миндалин с эпителиальными криптами, пейеровы бляшки кишечника, покрытые специальным эпителием с М-клетками, бронхо-ассоциированную лимфоидную ткань с аналогичными участками плоского эпителия, что способствует захвату и переносу чужеродных инфекционных и неинфекционных патогенов в субэпителиальные лимфоидные структуры.

Чрескожно проникающие патогены еще в эпителии связываются отростками вездесущих дендритных клеток, охватывающих клетки базального слоя эпителия и имеющих многочисленные структуры-рецепторы для связывания патогенов.

Патогены, проникающие через кожу и слизистые оболочки, поступают в лимфатические узлы, где и развивается иммунный ответ. Основным органом, очищающим кровь от патогенов, является селезенка, в которой для этого имеется много макрофагов и дендритных клеток.

Рецепторы клеток врожденного иммунитета (макрофагов, дендритных клеток, Т_H1, В1 лимфоцитов) являются основными, взаимодействующими с теми патогенами, к которым нет ни антител, ни иммунных лимфоцитов, возникающих после вакцинации, или предшествующих контактов с патогенами.

Многообразие таких контактов, приводящих к появлению многочисленных Т-, В-клонов памяти – основная черта деятельности СИ *в период зрелости*. Их наличие определяет развитие вторичного иммунного ответа на инфекцию и, как следствие, – иммунитет. С другой стороны, появление таких клонов может создавать гиперчувствительность к неинфекционным и инфекционным патогенам – аллергию, как один из видов иммунопатологии.

Вредные патозкологические, профессиональные, пищевые агенты служат основными неинфекционными патогенами для СИ. Иммуномодуляции, индуцируемые ими, являются причинами развития у генетически предрасположенных лиц различных видов иммунопатологии: иммунодефицитных, аутоиммунных, аллергических, лимфопролиферативных заболеваний. В период активной деятельности СИ нередки вторичные иммунодефициты, индуцированные профессиональными факторами, которые протекают с клиникой рецидивирующих и хронических инфекций, вызванных вирусами и условно-патогенными микроорганизмами с поражением преимущественно слизистых оболочек носа, бронхов, глаз, желудочно-кишечного тракта, т.е. тех мест, которые в первую очередь подвержены воздействию патогенов. При этом, как правило, выявляется недостаточность факторов местного врожденного иммунитета, а также секреторного IgA, т.е. врожденный иммунодефицит может проявляться как вторичный комбинированный.

В процессе многолетней функции СИ в ней происходят структурные перестройки и модуляции физиологической активности, что приводит к существенным вариациям ее количественных и функциональных показателей. Совокупность этих показателей – иммунный статус – используется для оценки состояния здоровья и диагностики болезней.

Возрастные изменения СИ касаются всех ее центральных и периферических органов – тимуса, костного мозга, лимфатических узлов, миндалин, а также различных структурных образований (пейеровы бляшки и др.).

На фоне развития половых желез и повышения уровня их гормонов первым подвергается инволюции тимус. Однако его атрофия не сказывается на состоянии резистентности и специфического иммунитета. По-видимому, той рудиментной структуры, которая остается, так как он полностью не исчезает, а тимические гормоны имеются в крови, достаточно для полноценной функции СИ. Однако в условиях негативных воздействий на организм повышается вероятность возникновения ИД.

Возрастные иммуномодуляции – генетически детерминированный процесс, сопровождаемый изменениями показателей всех звеньев СИ. При участии факторов внешней среды в результате ослабления регуляторных механизмов и мутаций развиваются аутоиммунные реакции и опухоли.

Наблюдается количественная и функциональная недостаточность предшественников Т- и В-лимфоцитов, состава субпопуляций. Старение в первую очередь сопровождается изменением Т-системы иммунитета (Макинодан и др., 1980). Масса тимуса после полового созревания убывает в связи с атрофией коркового слоя. Уровень Т-лимфоцитов в крови – вариабелен, но имеет тенденцию к снижению. Существенные на-

рушения наблюдаются в субпопуляционном спектре Т-лимфоцитов, в крови появляются CD4⁺ CD8⁺ – «двойные позитивные» Т-клетки, снижается соотношение CD4/CD8, утрачивается костимулирующая молекула CD28 и маркеры активации CD69, CD25. Изменяется функциональная активность лимфоцитов: угнетается ответ на митогены и антигены (ФГА, Кон-А), ослабляется хелперная, но в меньшей степени супрессорная активность Т-клеток, что вероятнее всего связано с инволюцией и атрофией тимуса и нейроэндокринно-тимусными взаимоотношениями. В пожилом возрасте увеличивается чувствительность CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов к апоптозу, индуцируемому цитокинами (ФНО α) и другими факторами. Снижается экспрессия CD28 костимулирующих молекул, участвующих в активации и пролиферации Т-клеток, усилении секреции ИЛ-2, ФНО α , ИНФ γ и других цитокинов. В стареющих Т-клетках снижается транскрипция гена CD28, уменьшается количество CD4⁺ и гена CD8⁺ Т-лимфоцитов с этим маркером. Это ведет к ослаблению ответа на вирусы и его усилению на аутоантигены. Снижается активность lck, fin, ZAP-70 киназ, фосфорилирование белков, секреция некоторых цитокинов, что служит основой недостаточности иммунного ответа при старении на некоторые инфекции (Семенков В.Ф. и др., 2005).

Однако в 80 лет у людей в крови имеется тимулин, что указывает на сохранение гормональной функции тимуса, а после иммунизации вакцинами, например, пневмококковой, у пожилых людей развивается нормальный иммунный ответ (Consolini et al, 2000).

Абсолютное количество циркулирующих В-клеток с возрастом уменьшается, мутабельность их V-генов снижается. Увеличивается количество В-клеток памяти. Клетки, не имеющие маркеры, – IgD⁻ CD27⁻ не синтезируют антител, тогда как IgD⁺ IgM⁺ CD27⁺ позитивные крупные клетки с большой цитоплазмой продуцируют иммуноглобулины, но их количество уменьшается с возрастом. Синтез IgG-антител на новые антигены понижается, уменьшается их аффинитет. Уровень естественных антител уменьшается, возникают аутоантитела, лимфоцитотоксины. В крови уровень IgA может быть увеличен, а sIgA в секретах – снижен. Поэтому у пожилых повышена чувствительность к легочным инфекциям. Прогностическими факторами патологии старения могут служить повышенные уровни ФНО α и ИЛ-6 – цитокинов с различными функциями.

Данные об изменениях нейтрофилов и макрофагов при старении противоречивы: находили как угнетение их количественных и функциональных (фагоцитоза, кислородного «взрыва», выработки цитокинов) показателей, так и нормальные уровни (Albright, 2000). Количество ЕК чаще увеличено, а киллерная их активность может снижаться. Образование цитокинов нормальное или измененное (повышенное, сниженное).

У 100-летних людей нередко повышен уровень Ig в крови, снижено абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов, но большинство свойств клеток нормальные: пролиферативная, киллерная, хемотаксическая, адгезивная.

Ряд изменений при старении может быть обусловлен предшествующими заболеваниями и антигенной стимуляцией, поэтому значение их остается неясным. Они могут быть как своеобразным иммунодефицитом, так и отражением необходимого этапа онтогенеза, для которого характерны эти иммуномодуляции, как следствие компенсаторных реакций.

7. ПРИЧИНЫ И ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ

Виды иммунопатологии

С момента эмбрионального формирования и в процессе онтогенеза система иммунитета (СИ) всегда находится «в действии», т.е. клетки ее дифференцируются, взаимодействуют с другими клетками и внешней средой, в результате чего возникают различные виды иммунопатологии и соответствующие болезни.

Для обозначения заболеваний, так или иначе связанных с патологией и нарушением иммунологической реактивности, используется много терминов, отражающих разные их проявления. Все патологические состояния, входящие в компетенцию клинической иммунологии, Р.В. Петров (1987) разделил на 4 группы: 1) первичная и вторичная иммунологическая недостаточность иммунной системы; 2) болезни, связанные с гиперфункцией иммунной системы (аутоиммунные и аллергические болезни); 3) опухоли иммунной системы; 4) инфекции иммунной системы. Эти болезни являются предметом клинической иммунопатологии.

Хотя, объединенные понятием «иммунопатология» заболевания (табл. 7.1) имеют ряд отличительных и своеобразных черт, все они представляют собой результат нарушений дифференцировки или функции иммунокомпетентных клеток. Для большинства из них характерна генетическая предрасположенность, реализуемая через рецепторы и функции клеток.

Таблица 7.1

Структура иммунопатологии
(по Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996)

Имунопатология	Основные механизмы	Генетическая предрасположенность
Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания	Дисфункция СИ, нарушение аутоolerантности	Выражена резко
Экзогенные аллергические заболевания	Повышение активности отдельных звеньев иммунной системы, дисбаланс и ослабление супрессии	То же
Первичные иммунодефициты	Врожденная генетическая недостаточность СИ	То же
Вторичные иммунодефициты	Подавление и (или) усиление отдельных звеньев иммунореактивности	Умеренная или слабая
Лимфо- и миелопролиферативные заболевания	Нарушение дифференцировки и пролиферации клеток СИ	То же
Имунопатология репродукции	Нарушение регуляции иммунологических взаимоотношений в системе мать-плод	Варьирует от резкой до умеренной
Посттрансплантационные реакции	Несовместимость по HLA-антигенам, активация иммунной системы	Ярко выражена
Имунопатология опухолей	Антигенная модуляция (упрощение, дивергенция), угнетение и извращение иммунных реакций	Умеренная или слабая
Имунопатология инфекций	Относительный или абсолютный иммунодефицит	Существенная

Имунопатология – это раздел общей патологии, с одной стороны, и клинической иммунологии, – с другой, а предметом ее является изучение этиологии, патогенеза и разработка методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, обусловленных нарушениями в системе иммунитета (рис. 7.1).

Состояние системы иммунитета – иммунный статус, постоянно изменяется в онтогенезе (дети – взрослые – пожилые) при обычных воздействиях (после приема пищи, обычных физических нагрузок, умеренных психофизиологических стрессах). Колебания показателей СИ при этом не выходят за границы условной нормы, за которую можно принять усредненные уровни 95-98% обследованных людей, отклонения показателя которых не превышает 1,5-2 сигмы.



Рис. 7.1. Виды иммунопатологии и их связи с другими дисциплинами

Патогенез большинства заболеваний основан на развитии различных видов иммунопатологии:

- 1) иммунодефицитов – недостаточности реакций системы иммунитета с проявлением инфекций – иммунодефицитных болезней;
- 2) аллергии и псевдоаллергии – повышенной чувствительности на экзогенные вещества и неспецифические факторы;
- 3) аутоаллергии («аутоиммунные» реакции) – нарушении толерантности к «своему»;
- 4) нарушении репродукции и взаимоотношений «мать-плод»;
- 5) нарушении элиминации мутантных клеток – злокачественные опухоли.

Все эти виды иммунопатологии являются следствием нарушений взаимодействий клеток системы иммунитета с другими клетками или их биоактивными веществами, результатом чего служит воспаление, патологическая пролиферация или апоптоз клеток.

Развитие иммунопатологии зависит от эндогенных и экзогенных причин (рис. 7.2). Эндогенные – наследственная предрасположенность и предшествующие заболевания, экзогенные – факторы внешней среды. Система иммунитета высокочувствительна к экологически вредным факторам, которые содержатся в воде, воздухе, пище. Особенно много иммунотоксинов встречается при различных производствах и в первую очередь – химических. Ксенобиотики, как правило, высокотропны к клеткам СИ и модифицируют иммунные реакции.

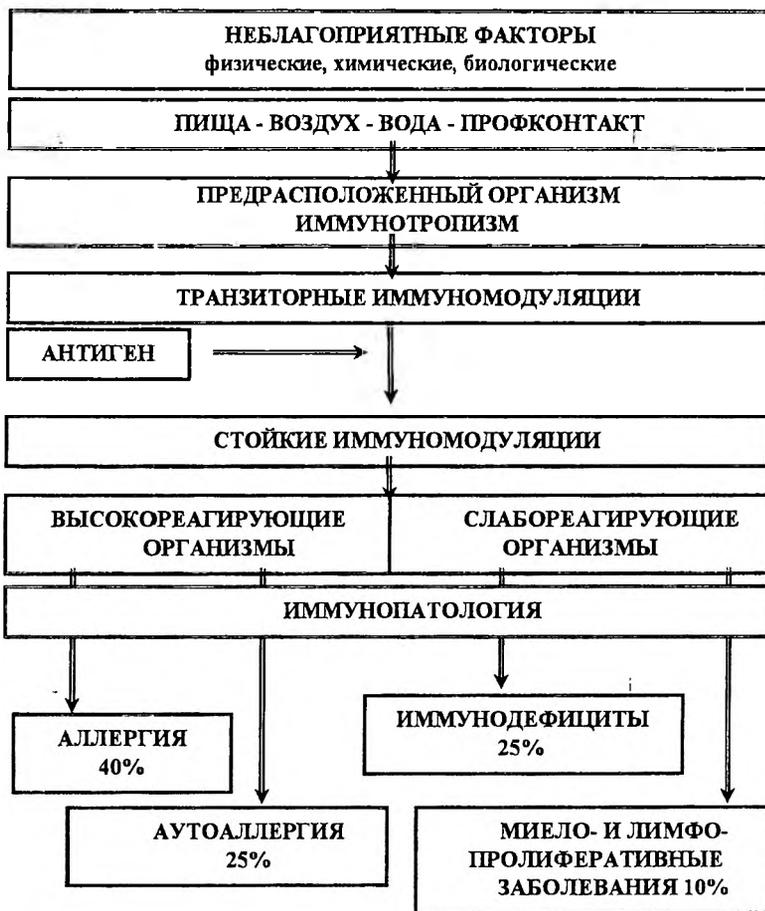


Рис. 7.2. Роль неблагоприятных факторов внешней среды и генной предрасположенности в развитии иммунопатологии (Новиков, Новикова, 1996)

Существуют следующие группы вредных иммунотропных веществ:

1. Продукты полного и неполного органического сгорания, особенно дизельного топлива (токсичные радикалы и окислы).
2. Химические вещества: формальдегиды и содержащие их смолы, фенолы, бензолы, продукты синтеза пластмасс, нефтехимии, резиновой и лакокрасочной промышленности. Вещества бытовой и сельскохозяйственной химии: моющие, пищевые добавки и косметические средства, пестициды, гербициды, инсектициды и др.
3. Металлы и соли свинца, ртути, платины, кобальта, никеля и др.
4. Неорганическая и органическая пыль и аэрозоли.
5. Лекарства и медикаменты.
6. Биологические продукты: пыльцевые, бытовые, грибковые, бактериальные, вирусные антигены и аллергены.

Под влиянием неблагоприятных факторов в предрасположенном организме с повышенным к ним иммунотропизмом (сродством клеточных рецепторов) возникают транзиторные (временные, нормальные) иммуномодуляции. Однако при воздействии различных антигенов они могут стать стойкими. В высокореагирующем организме они приводят к развитию аллергии (40% случаев) и аутоаллергии (25% случаев), а в низкореагирующем – иммунодефицитов (25%) и опухолей СИ (см. рис. 7.2).

Имунопатология и генная инфектология

Имунопатология объединяет все болезни, основой которых служат нарушения в системе иммунитета, непосредственно контролирующей постоянно *фенотипического* гомеостаза организма, а опосредованно и *генетического*.

С тех пор как были обнаружены микроорганизмы, именно они считались причиной, «этиологическим фактором» всех заболеваний, при которых их находили. Причем при одних болезнях – их этиологическое значение было доказано, при других – предполагалось. Круг заболеваний, при которых получены доказательства роли микроорганизмов с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) постоянно растет, так как находят их гены, персистирующие в макроорганизме, но не находят самих микроорганизмов или из-за трудности выделения, или нечувствительности методов. Частое выявление в крови генов различных бактерий и вирусов при многих заболеваниях, не имеющих типичной клиники, свойственной обычно данной инфекции при наличии

целых микроорганизмов, заставляет предполагать участие иных механизмов взаимодействия микроорганизм – макроорганизм, чем те, которые лежат в развитии обычных инфекций, сопровождаемых размножением бактерий и вирусов, действием их токсинов и других известных факторов вирулентности. Возникает вопрос, где и как утилизируется генетический материал бактерий и вирусов, фагоцитированных и разрушенных в результате иммунной реакции или действия химиопрепаратов?

С учетом известных данных, несомненно, что, даже расщепляясь нуклеазами, часть генов бактерий и вирусов могут долго персистировать в клетках организма в различных формах в плазмидях или будучи интегрированными в геном подобно провирусам. Причем, отдельные гены и их продукты могут менять функциональную активность клеток различными способами: образуя специфические продукты и оказывая влияние на активность соседних клеточных генов из-за «эффекта присутствия или расположения». Взаимодействие фрагментов генома, инсерций и транспозонов разрушенных бактерий с геномом эукариот особенно вероятно для внутриклеточных бактерий (микобактерии, хламидии, сальмонеллы и др.).

Следовательно, даже в здоровом организме находится огромный пул генов, персистирующих и разрушающихся бактерий и вирусов, часть которого оказывает прямые и опосредованные эффекты на функциональную активность генома любых клеток, но, в первую очередь, клеток СИ, как участвующих в разрушении экзогенных носителей чужеродных геномов. Клетки СИ постоянно «заражаются» чужеродными генами, утилизируют их или нейтрализуют, но в итоге меняют и свою функциональную активность не только путем секреции известных функциональных продуктов – цитокинов и др., но и изменения экспрессии рецепторов, а также путем структурных модуляций.

По сути, речь идет о постоянной «прогенной инфекционной интеграции» со стороны микромира в макроорганизм и механизмы защиты от нее неясны. Про- или генная интеграция – это модификации клеточных функций организма в результате временных или постоянных интервенций фрагментов генов бактерий и вирусов в клетку без индукции типичных инфекций, свойственных исходным бактериям и вирусам, их целым геномам. Клиническая манифестация таких генных интеграций – это все виды иммунопатологии – иммунодефициты, аллергия, аутоиммунные болезни и лимфо- и миелолейкозы.

Первичные, а не только вторичные ИД могут возникать в результате действия «интегрированного фрагмента или гена» на эмбриональные гемопоэтические клетки. Вторичные ИД не только результат разрушения клеток СИ вирусами подобно ВИЧ-инфекции, но, чаще – следствие функций клеток СИ в результате генной интеграции.

Участие бактериального генома во взаимодействии с иммунокомпетентными клетками подтверждается возможностью иммунизации ДНК-вакцинами и динуклеотидами с CpG-мотивом (Elkins, 1999).

Обычный противобактериальный иммунитет является антифенолитическим, т.е. направлен против антигенов бактерий и поэтому не служит защитой против их генома. Агрессивные гены бактерий, возможно ответственные за факторы патогенности, проникая в эукариотные клетки макроорганизма, могут вызывать мутации или модифицировать (усиливать – угнетать) функции соседних генов (например, цитокинов), индуцируя воспаление, или вызывая его хронизацию. Проникновению генов бактерий в эукариотные клетки макроорганизма способствует массовая гибель бактерий, например, после антибактериальной (успешной!) терапии больных, когда разрушаются не только патогенные бактерии, но и масса сапрофитов, что обеспечивает взаимодействие различных геномов, образование их новых «островов» патогенности и это ведет к усиленной атаке геномов бактерий на эукариотные клетки. Именно антибактериальная терапия нередко приводит к хронизации воспалительного процесса, когда роль бактерий, как таковых минимальна или они отсутствуют, а воспаление поддерживается активацией цитокинового каскада.

Общий механизм иммунопатологии – воспаление

Воспаление – общебиологическая реакция организма на агенты, нарушающие гомеостаз, которая развивается при участии клеток СИ – лейкоцитов, а также клеток местного микроокружения – стромы, паренхимы, эндотелия и эпителия и сопровождается повреждением и регенерацией тканей.

Следует различать несколько видов воспаления:

- асептическое воспаление при повреждении ткани без инфицирования (после операции и др.)
- инфекционное воспаление, когда причиной является высоковирулентные микроорганизмы (чумы, сибирской язвы и др.)
- воспаление на фоне иммунодефицитов, ассоциированное с условно-патогенными микроорганизмами – бактериями, грибами
- иммунное асептическое воспаление как следствие гиперчувствительности к антигенам-аллергенам: при аллергии и аутоаллергии

Каждый вид сопровождается участием лейкоцитов, однако их конкретный состав будет отличаться (Воспаление, 1995). При аллергическом – много эозинофилов, замедленном типе – мононуклеаров, при гнойном – нейтрофилов. Хроническое воспаление от острого отличается наличием мононуклеарной (лимфоциты, моноциты) инфильтрации и, иногда, образованием гранулем с наличием гигантских клеток (туберкулез, сифилис и др.).

Классическая начальная стадия – альтерация важна при первых 3-х видах, когда повреждение клеток, механическое или токсическое, вызывает выделение медиаторов и цитокинов, «организующих» воспалительный

процесс. Иммунное воспаление «включают» сами клетки СИ (например, Тх 1 или Тх 2 типа), выделяющие повышенное количество, а, нередко, и особый спектр цитокинов.

Неспецифическая и специфическая активация любых лейкоцитов антигенами микробов и вирусов всегда приводит к воспалению, которое окончательно уничтожает возбудитель. Макрофаги, выделяя цитокины (ФНО α , ИЛ-1, 4, 6, 8 и др.), в процессе фагоцитоза, стимулируют не только Тх, но также лейкоциты и клетки эндотелия сосудов к экспрессии адгезинов. Адгезины Р и Е (ICAM-1 и др.) эндотелия взаимодействуют с LFA-1 лейкоцитов, которые замедляют, а затем и прекращают своё движение в капиллярах. Связывание лейкоцитарных и эндотелиальных адгезинов обеспечивает начальный этап их миграции через стенку сосуда – «роллинг» эффект (качение, перекачивание). Сосуды расширяются и лейкоциты мигрируют (диапедез) между эндотелиальными клетками. Этот процесс усиливается продуктами активации комплемента и хемокинами α и β . Первые – стимулируют миграцию нейтрофилов, вторые – моноцитов. В результате в очаге воспаления накапливаются лейкоциты всех типов, которые не только разрушают патоген, но и (вследствие неспецифичности повреждающих цитокинов и ферментов), собственные ткани.

При *воспалении* миграция лейкоцитов через эндотелий осуществляется в три стадии: 1) *перекачивание*, которое зависит от взаимодействия селектинов (Р-селектин-CD62P, Е-селектин-CD62E, L-селектин-CD62L) с олигосахаридами мембран лейкоцитов (сиалил – Льюис Х.); 2) адгезия – прилипание лейкоцитов к эндотелию при участии интегринов ICAM-1 и 2 (intercellular adhesion molecule-1 и 2) и VCAM-1 (CD-106, vascular adhesion molecule); 3) миграция через стенку сосуда, обусловленная предыдущими, а также PECAM (CD31, platelet endothelial adhesion molecule) и IAP (CD47, integrin-associated protein) молекулами адгезии, причем в этом процессе участвуют хемокины и их рецепторы.

В норме экспрессия Fas-лиганда на эндотелии подавляет миграцию через него лейкоцитов (лимфоцитов), имеющих Fas-рецептор.

Поэтому, будучи полезным для элиминации микробов, воспаление в той или иной степени повреждает окружающие ткани и, если оно достаточно сильное, приводит к тяжелым последствиям.

Помимо эндотоксического шока (см. выше) избыток цитокинов может вызывать некрозы также как в реакции Шварцмана: внутривенное введение грамотрицательных бактерий кролику приводит к развитию геморрагического некроза кожи в месте предварительной (за 4 часа) внутрикожной инъекции таких бактерий. Причиной служит повторное выделение и воздействие большого количества ФНО α и других цитокинов.

Общие реакции: лихорадка, лейкоцитоз, повреждение тканей выделившимися из лейкоцитов ферментами, медиаторами и цитокинами – характерные признаки любого воспаления. Эти реакции, как правило, сопровождают все виды иммунопатологии.

Иммунное воспаление – основа иммунопатологии. Иммунное воспаление отличается тем, что его запускают антитела и иммунные лимфоциты, возникшие на инфекционные и неинфекционные патогены. Однако наряду со специфическими реакциями всегда участвуют неспецифические реакции врожденного иммунитета, реализуемые через обычное воспаление: дегрануляция гранулоцитов (базофилов, нейтрофилов, эозинофилов), активация макрофагов, выделение цитокинов.

Реакции иммунного воспаления могут быть *нормергическими* (условная норма), *гиперергическими* (аллергия) и *анергическими* (иммунодефицит или толерантность).

У большинства людей иммунный ответ на вакцинацию носит нормергический характер: индуцируются антитела и иммунные Т- и В-клетки, активируются системы врожденного иммунитета. В связи с активацией супрессорных систем, иммунный ответ примерно через 2 недели затихает, формируя иммунитет, основой которого служат клетки памяти. Однако и при таком благоприятном исходе часто остаются следы иммунного воспаления, например, очаги Гона после инфицирования микобактериями. Вакцинация ослабленной вакциной БЦЖ оставляет в коже инфильтрат и очаг склероза – последствия иммунного воспаления. Следовательно, даже «физиологический» уровень первичного ответа на инфекцию носит черты патологии.

Иммунные реакции на повторную стимуляцию антигеном развиваются по вторичному типу с быстрым нарастанием уровня антител и специфических Т-, В-лимфоцитов. По-видимому, и системы врожденного иммунитета реагируют по вторичному типу, если сохраняют элементы неспецифической памяти. В норме такой ответ приводит к элиминации патогенов и к иммунитету, оставляя в системе иммунитета и в местах его локализации свои следы.

Гиперергическое иммунное воспаление возникает на фоне усиленной, обычно вторичной иммунной реакции и обозначается как аллергическое.

Аллергия – основной вид иммунного воспаления

Термин «аллергия» (allos – другой, ergon – действие) применил в 1906 г. К. Пирке, который обозначил этим понятием приобретенное изменение специфической реакции организма на антигены. Пирке указывал: "Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик – к возбудителю сифилиса, туберкулезный – к туберкулину, получивший сыворотку – к последней – иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими агентами. Все, что мы можем о нем сказать - это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение – *аллергия*. Ближким этому является понятие «атопия» (от греч. «атопос» – отклоняющийся от нормы, необычный), которое ввели А. Кок и Р. Кук (1923 г.) для обозначения

наследственных клинических форм повышенной чувствительности, обусловленной «реагинами», непреципитирующими и неагглютинирующими IgE-антителами.

Термин «*атопия*» закрепился за экзогенными аллергическими заболеваниями с наследственной предрасположенностью (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит и др.).

П. Портье и Ш. Рише (1902 г.) описали феномен, названный «*анафилаксией*», который наблюдался после повторных инъекций собакам чужеродных белков шупалец морских актиний, что приводило их к гибели (анафилактический шок). М. Артюс и М. Бретон (1903 г.) обнаружили, что если кроликам повторно вводить лошадиную сыворотку с интервалом в несколько дней, то в конце концов у них в месте инъекции развивается воспаление с инфильтрацией, отеком и некрозом. Было установлено, что эта реакция обусловлена преципитацией антигенов сыворотки, образовавшимися антителами.

Все перечисленные феномены отражают одно явление – аллергию на антигены.

Аллергия – это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается повреждением тканей.

При первом контакте с антигеном – будущим аллергеном, развивается обычная иммунная реакция с условно нормальным уровнем медиаторов и цитокинов. У некоторых людей (до 1-2% популяции) на тот или иной инфект может наблюдаться гипореактивность или анергия в связи с относительным или абсолютным иммунодефицитом. У других индивидов (2-10% популяции) на инфекционный или неинфекционный патоген развивается повышенная реактивность – гиперчувствительность, зависящая от генетических механизмов.

Специфичность аллергической реакции зависит от появления в организме антител (обычно иммуноглобулинов класса E или IgG) а также иммунных T-лимфоцитов (T_H 2 или T_H 1) к определенному аллергену. Они возникают после первого контакта с антигеном и уровень их увеличивается при новых контактах. Основные отличия аллергической реакции от обычной вторичной иммунной реакции – количественные и качественные, например, накопление антител.

Аллергия развивается не сразу, а через определенный *период сенсibilизации* – это время с момента первого контакта с антигеном до возникновения способности организма отвечать повышенной аллергической реакцией на новый контакт с ним. Период сенсibilизации длится от нескольких дней (не менее 7) до нескольких месяцев, в течение которых развивается первичная иммунная реакция, но из-за особенностей ответа появляются IgE-антитела и сенсibilизированные T- лимфоциты. При повторном поступлении аллергена в результате вторичной аллергической реакции выделяется большое количество биологически активных веществ – *медиаторов и цитокинов*, которые повреждают ткани и обуславливают клинические проявления аллергии – наступает «аллергический прорыв». Ему способствуют патогены-поллютанты: вирусные инфекции, выхлопные газы дизельных двигателей, сернистые соединения, курение.

Наследственная, генетическая предрасположенность определяет развитие аллергии на конкретный аллерген. Гены, ответственные за аллергию, локализованы в 5-й и 11-й хромосомах. Они контролируют синтез ИЛ-4 и других цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. У аллергиков активность «проаллергических» генов повышена, что приводит к избыточной продукции цитокинов воспаления.

Аллергены – это антигены или гаптены, которые при повторном проникновении в сенсibilизированный организм вызывает аллергическую реакцию.

Различают *неинфекционные и инфекционные* аллергены.

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

Аллергены вызывают аллергию, присутствуя в *очень низких концентрациях* (ниже предельно допустимых концентраций вредных веществ в промышленности). Суммарная доза аллергенной пылицы, полученной больным за период цветения растения, может составлять 1 мкг.

Инфекционными аллергенами могут служить любые антигены бактерий, грибов, вирусов и паразитов (см. выше). Как правило, многие острые инфекции сопровождаются кожными высыпаниями, что является проявлением аллергической реакции (корь, скарлатина, тифы и др.). Основой хронических инфекций служит аллергическое воспаление, не создающее иммунитета, «дефектное» по существу (бруцеллез, лепра, туберкулез, сифилис и др.). Часто оно сопровождается клеточными гранулемами.

Классификация аллергии

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: **немедленные аллергические реакции** и **замедленные аллергические реакции**. Оба вида – результат иммунного аллергического воспаления.

Немедленные аллергические реакции зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ)* или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, антирецепторные, гранулоцит- и тромбоцитопосредованные реакции.

Реакции, развивающиеся через 4-12 часов после контакта с аллергеном, называют *отсроченными*, «поздними».

Замедленные аллергические реакции развиваются через 24-72 часа и обусловлены взаимодействием аллергена с сенсibilизированными, иммунными Т-лимфоцитами – это *повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ)* или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Все аллергические реакции имеют четыре стадии развития: *иммунологическую* (взаимодействие антител или Т-клеток с аллергеном), *патохимическую*, медиаторную (выделение медиаторов), *патофизиологическую* (нарушение функций тканей и органов), *клиническую* (проявление аллергии).

Повышенная чувствительность немедленного типа

Анафилактические реакции (реагиновые, IgE-зависимые). У здорового человека в сыворотке крови содержится от 0 до 100 кЕ/л IgE. При аллергических реакциях и гельминтозах количество общего IgE в сыворотке крови обычно увеличивается. Однако более 90% синтезированного в организме IgE секретируется через эпителий слизистых оболочек и удаляется со слизью. Возможно он участвует в защите слизистых оболочек от инфекций. При глистных инвазиях его количество резко увеличивается (до 1000 кЕ/л).

Антитела этого класса против различных аллергенов участвуют в аллергических реакциях. Их выявление имеет диагностическое значение.

Продукция IgE регулируется разными цитокинами: ИЛ-4, ИЛ-25 и ИЛ-10, выделяемые Тх 2-го типа, стимулируют, а гамма-интерферон и ИЛ-2, секретируемые Тх 1-го типа, угнетают его синтез. Низкоаффинные рецепторы FcεRII (CD23) в совокупности с ИЛ-4 усиливают дифференцировку В-клеток в плазмциты, секретирующие IgE. Тх 2-го типа продуцируют фактор, усиливающий гликозилирование CD23, который как и ИЛ-25 повышает секрецию IgE. В итоге в крови больных атопией – увеличен уровень CD23 и гликозилированного IgE.

На этапе *сенсibilизации* под влиянием аллергена образуются IgE-антитела, которые связываются высокоаффинными FcεRIα рецепторами мембран базофилов (рис. 7.3).

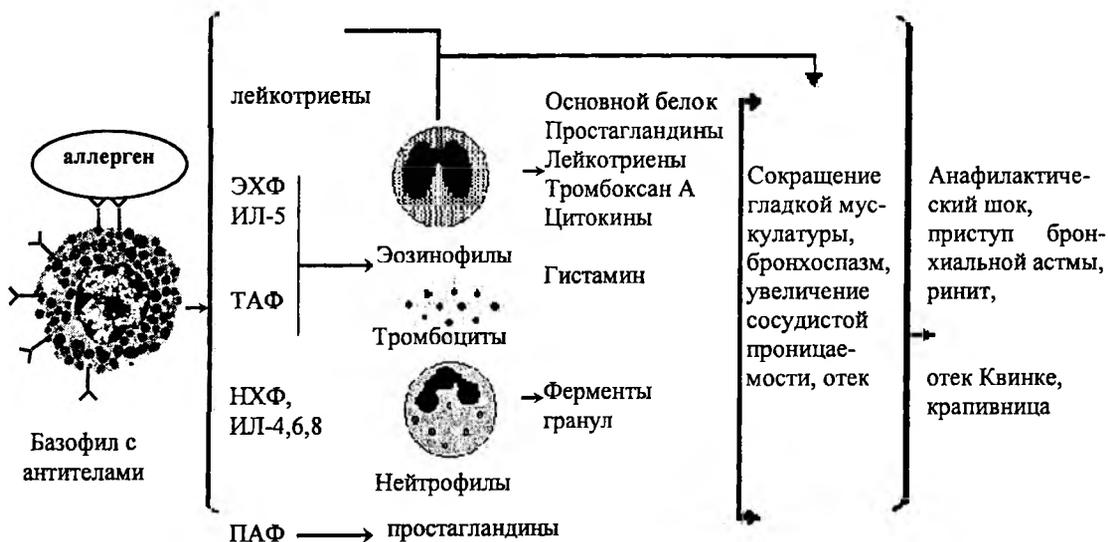


Рис. 7.3. Реагиновый тип аллергической реакции

ЭХФ – эозинофильный хемотаксический фактор; ТАФ – тромбоцитаактивирующий фактор; НХФ – нейтрофилактивирующий фактор; ПАФ – простагlandинактивирующий фактор; ИЛ-4, 5, 6, 8-интерлейкины.

Этот рецептор состоит из трех цепей – α, β, γ, из которых α-цепь наиболее поверхностная и непосредственно связывает Fc-фрагмент молекулы IgE. Субъединицы β и γ-цепей ориентированы внутрь клетки и ответственны за передачу сигнала после связывания молекулой IgE аллергена. Для активации рецептора и передачи сигнала внутрь клетки необходимо, чтобы минимум две молекулы IgE, ранее связавшиеся базофилами (тучными клетками), фиксировали своими Fab-фрагментами два эпитопа (детерминанты) аллергена. Это обычно происходит при повторном его попадании в организм (*иммунологическая, специфическая стадия* реакции). Такое взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через *src*-тирозинкиназы.

Далее наступает *патохимическая, медиаторная* стадия – гранулы базофила передвигаются по направлению к периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны и базофил сохраняет свою жизнеспособность. Из гранул базофила освобождаются гиста-

мин, лейкотриены, триптаза, тромбоцитактивирующий фактор, серотонин, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ-4, 5, 6, 8), вовлекающих другие лейкоциты. Эти клетки, в свою очередь, выделяют вторичные медиаторы (*поздняя фаза реакции*). Выделившиеся медиаторы приводят к сокращению гладкой мускулатуры, усилению секреции бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости (*патофизиологическая стадия*). Реакция заканчивается стадией клинических проявлений (см. рис. 7.3).

Поздняя фаза этой аллергической реакции (через 4-12 часов) характеризуется вовлечением в процессе эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Причем важным этапом является их прилипание к эндотелию и экзo-васкулярная миграция. Этому предшествует усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1 и ICAM-2, CD11/CD18, E-селектина и др.).

Хотя IgE- механизм развития atopической реакции считается основным, возможно участие в ней анти-тел класса IgG, особенно IgG4 субкласса.

Клиническая картина реакции I типа может проявляться в виде анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и др.

Аллергенспецифические гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные реакции напоминают реакции I типа и возможно являются промежуточными (отсроченными). У здоровых лиц на любых гранулоцитах (не только базофилах) – нейтрофилах, эозинофилах имеются низкоаффинные Fc-рецепторы для IgG FcγRII (CD32) и FcRIII (CD16), для IgA (FcαR), а также рецепторный белок Mac-2/ε, связывающий IgE. У atopиков, в связи с генетической предрасположенностью и/или под влиянием цитокинов, изменена и усилена экспрессия Fc-рецепторов, в частности, имеются высокоаффинные рецепторы FcγRI (CD64) для IgG и FcεRI для IgE. Если IgG и IgE, связавшиеся с гранулоцитом, являются антителами к аллергену, то, взаимодействуя с последним, вызывают его повреждение и выброс гранул, ферментов, медиаторов, повреждающих ткани (рис. 7.4).

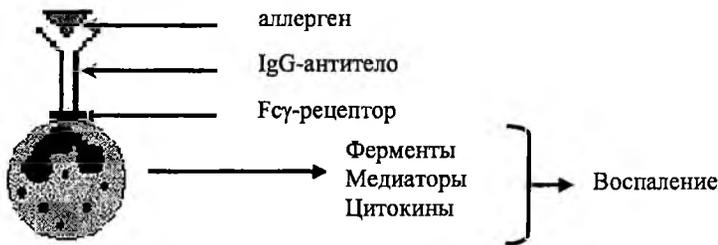


Рис. 7.4. Аллергенспецифическая гранулоцитопосредованная реакция

Тромбоциты аналогично участвуют в патогенезе аллергических реакций. Связав своими Fc-рецепторами IgG или/и IgE антитела, они под влиянием аллергена активируются, выделяют медиаторы аллергии, в том числе тромбоцитактивирующий фактор.

Реакции нервной системы. Нервные окончания и нейроны, связавшие антитела через Fc-рецепторы (Fcγ, α, возможно, и др.), которые имеются на них, будут непосредственно отвечать на аллергены, что и служит причиной молниеносного анафилактического шока – быстрого падения артериального давления, сокращения гладкой мускулатуры, тогда как выделение гистамина, которым обычно объясняют развитие шока – более длительный процесс.

Цитотоксические реакции – возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном или гаптеном, которые связаны с мембраной клетки (рис. 7.5). Так как антитела взаимодействуют с этими антигенами своими Fab-фрагментами и агрегируются, то их Fc-фрагменты активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень.

Антигенами – аллергенами могут быть лекарственные препараты, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены, сорбированные или связанные мембранами клеток, а также аутоантигены.

Помимо комплементзависимых, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты – К-клетки (нейтрофилы и др.), которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Нередко они фагоцитируют обломки ядер, в результате образуются «волчаночные клетки», имеющие фагоцитированные и адгезированные к их поверхности фрагменты ядер (встречаются при системной красной волчанке – СКВ).

Цитотоксический тип реакции играет важную роль в иммунитете при защите организма человека от бактерий, вирусов, опухолевых клеток. Примером патологии, протекающей по данному типу реакции, может быть повреждение антителами и комплементом клеток крови. При развитии лекарственной аллергии по цитотоксическому типу отмечаются тромбоцитопения, лейкоцитопения.

Такие реакции против клеток крови наблюдаются при переливании антигенов несовместимых эритроцитов и лейкоцитов, при резус-конфликте и др.

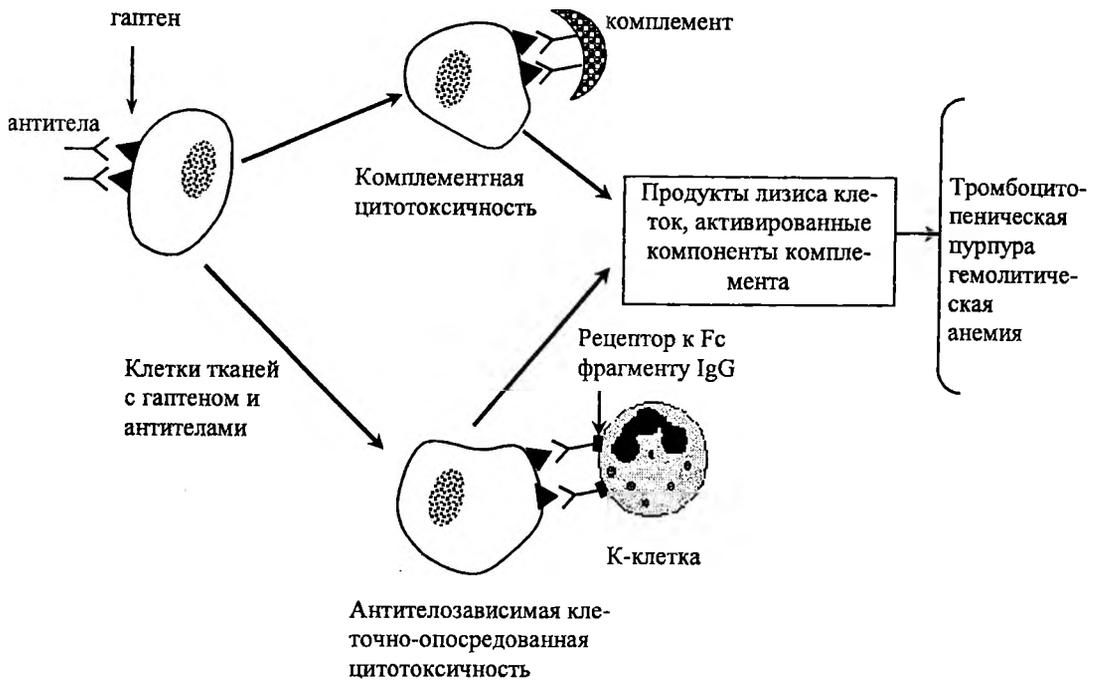


Рис. 7.5. Цитотоксическая аллергическая реакция

Иммунокомплексные реакции. Образование иммунных комплексов антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. На эритроцитах имеются C3b-рецепторы (CR1), которые связывают иммунные комплексы с активированным до C3b комплементом. Эритроциты переносят их в селезенку и печень, где они фагоцитируются. Комплемент способствует их растворению и связыванию. Тем не менее, часто образуется много иммунных комплексов с небольшими размерами. Это наблюдается, когда образуются низкоаффинные антитела, в условиях недостатка C3b комплемента, или его интенсивной активации до последних компонентов – МАК. Это нарушает их фагоцитоз, затрудняет элиминацию из организма и приводит к активации комплемента (рис. 7.6). Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему комплемента по классическому пути, а иммунные комплексы, содержащие IgA, могут активировать комплемент по альтернативному пути.

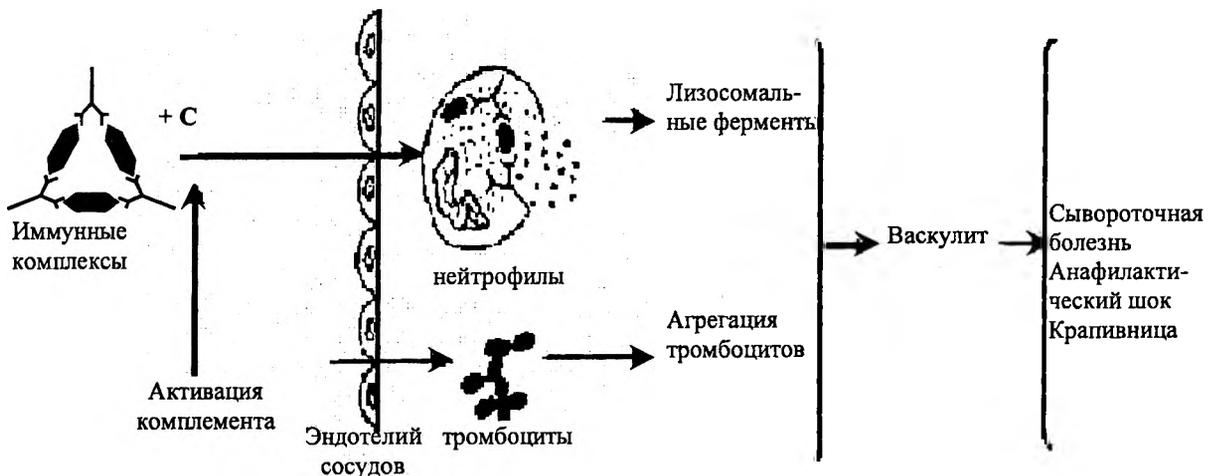


Рис. 7.6. Иммунокомплексная аллергическая реакция

Продукты активации комплемента, анафилотоксины (C3a, C5a) вызывают расширение, повышают проницаемость сосудов, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани.

Циркулирующие, нефагоцитированные иммунные комплексы, откладываются в тканях, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты* (воспаление сосудов). В первую очередь по-

вреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), а также соединительная ткань. Помимо васкулитов, после введения чужеродных (ксеногенных) антисывороток (лошадиная), некоторых лекарств (ферменты животных, микробов и др.) наблюдается *сывороточная болезнь*. Основой ее служит активация иммунными комплексами комплемента и повреждение сосудов в различных тканях и органах.

Иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе аутоаллергических заболеваний (см. ниже) и при некоторых видах ингаляционной аллергии (вдыхание антигенов, вызывающих преципитирующие антитела – легкое «фермера», «голубевода»).

Антирецепторные реакции. В некоторых случаях в организме образуются аутоантитела класса IgG против рецепторов собственных клеток. Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (усиливают или угнетают).

По этому типу реакции возможна блокада любых рецепторов с их последующим интернированием внутрь клетки, или сбрасыванием ("кэспинг") с ее поверхности, что в итоге ведет к гипорецепторности. Возможно также прямое разрушение рецепторов антителами, так как они могут проявлять ферментативную, протеолитическую (абзимную) активность.

Типичным примером аутоиммунных расстройств подобного рода является диффузный токсический зоб. В патогенезе данного заболевания ведущую роль играет длительно действующий тиреостимулятор - антитело к рецептору тиреотропного гормона на клетках щитовидной железы. Оно обладает стимулирующим воздействием на тироцит, вызывая гиперпродукцию тироксина и трийодтиронина. При этом нарушается нормальная регуляция выделения этих гормонов по принципу обратной связи. Клинически это проявляется симптомами тиротоксикоза (болезнь Гревса-Базедова).

Противоположное явление - блокада рецепторов с нарушением взаимодействия клетки с гормонами или медиаторами - характерно для такого заболевания, как тяжелая миастения. В данном случае блокада антителом рецептора для ацетилхолина препятствует нейро-мышечной передаче импульсов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости.

Однако антитела могут образовываться против биологически активных веществ, например гормонов, которые в таком случае служат гаптенами, тогда антиидиотипические антитела против первых антител будут антирецепторными (рис. 7.7).

Следовательно, антирецепторные антитела индуцируют иммунопатологические реакции.

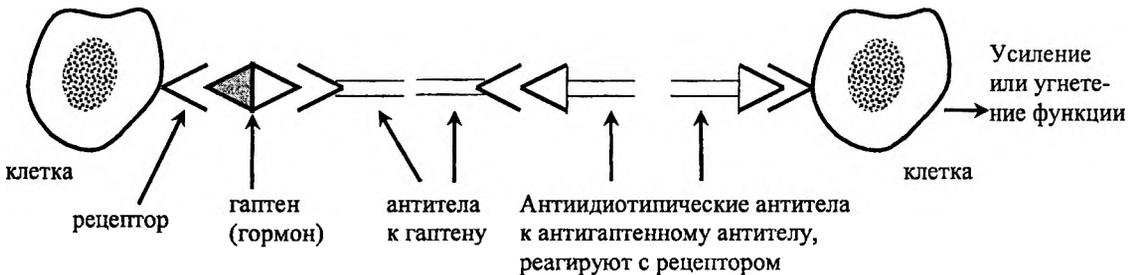


Рис. 7.7. Антирецепторная реакция

Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) – Т-клеточные реакции

Данная форма гиперчувствительности наблюдается при многих аллергических, аутоиммунных заболеваниях, при реакции отторжения трансплантата и при инфекциях. Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Т-лимфоциты памяти, несущие специфические рецепторы к антигену, Тх 1 типа и/или CD8⁺-киллеры (рис. 7.8). Они появляются после первичной реакции. Сенсибилизированные иммунные Тх 1 при повторном взаимодействии с антигеном превращаются в Т-лимфобласты – крупные клетки с большим ядром и цитоплазмой, которые в итоге делятся. В их цитоплазме синтезируются интерлейкины и другие цитокины: ФНОβ (лимфотоксин), повреждающий клетки, хемотаксический фактор, γ-интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, что, в свою очередь, ведет к прямому повреждению тканей. Кроме того, CD8⁺ Т-киллеры могут разрушать клетки-мишени, например, зараженные вирусами. В месте воспаления развивается инфильтрация мононуклеарными мононуклеарами и другими лейкоцитами, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата протекают за 24-72 часа.

Различают контактную, туберкулиновую и гранулематозную реакции ПЧЗТ.

При *контактной ПЧЗТ* антиген (обычно это гаптен) проникает в эпидермис кожи (или слизистую оболочку) и связывается с белком, а затем с дендритными клетками Лангерганса. Они переносят его в регионарный лимфоузел, в паракортикальной зоне которого индуцируют накопление CD4⁺-Т-лимфоцитов, несущих аллергенспецифический рецептор и рецептор хоминга (CLA), и мигрируют в кожу. Именно они индуцируют контактный дерматит при повторной встрече с аллергеном (через 7-14 дней и позже после первого контакта). Кера-

тиноциты и клетки эндотелия при повреждении выделяют цитокины (ИЛ-1, 3, 6, 8, ФНО α), а после активации Т-клеточными цитокинами экспрессируют на поверхности HLA-молекулы II класса и уже могут презентировать аллерген и усиливать воспаление за счет выделения новых цитокинов. При этом на эндотелии экспрессируются молекулы адгезии (ICAM-1, E-селектин и др.), что способствует миграции лейкоцитов в очаг поражения. Однако, секретировав простагландин E и TGF β , кератиноциты и макрофаги подавляют позднюю фазу реакции (через 48-72 часа), но при экспрессии гаптена, связанного их HLA-молекулами II класса, уже активируют T γ 1 типа.

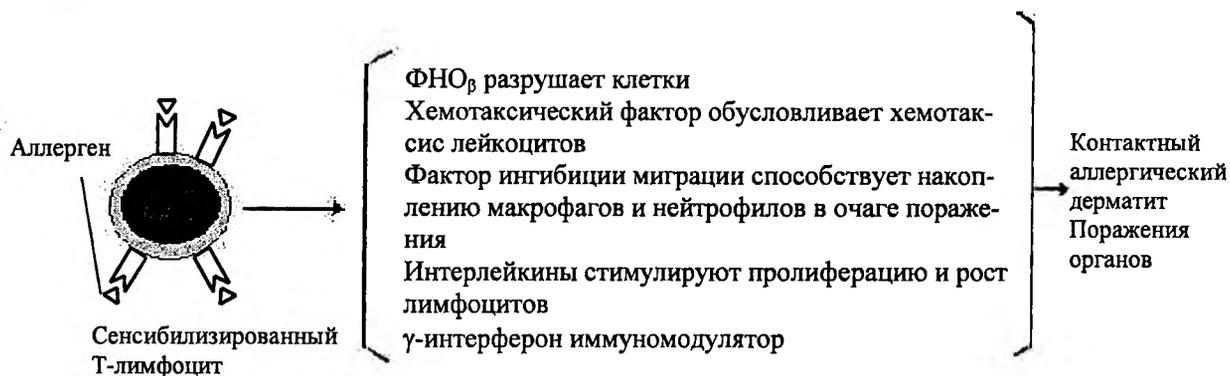


Рис. 7.8. Аллергическая реакция замедленного типа

При некоторых вариантах контактной гиперчувствительности (на ксеногенные белки) наблюдается инфильтрация очага базофилами (базофильный тип гиперчувствительности).

Туберкулиновый вариант ПЧЗТ развивается на микробные антигены (микобактерий, лепры, лейшманий, бруцелл и др.). Цитокины, выделенные сенсибилизированными Т-лимфоцитами при взаимодействии с аллергеном, привлекают моноциты, количество которых в очагах инфильтрации достигает 80% всех клеток, здесь же имеется много T γ 1 типа и CD8 $^+$ Т-лимфоцитов. Поэтому в инфильтрате при воспалении преобладают мононуклеары.

У всех людей, вакцинированных вакциной БЦЖ, имеется ПЧЗТ к туберкулину РРД (очищенный белок из микобактерий). После введения туберкулина внутрикожно (реакция Манту) развивается покраснение и инфильтрат. Небольшая реакция указывает на ПЧЗТ и иммунитет, сильная на возможность туберкулеза, отсутствие – на анергию и возможность заболевания.

Гранулематозный вариант ПЧЗТ служит как бы продолжением туберкулиновой гиперчувствительности и развивается при продолжающейся персистенции антигена-аллергена нередко в виде микроорганизма. Если в макрофагах и других клетках персистируют микобактерии туберкулеза, лепры, бледные спирохеты, шистосомы или другие микроорганизмы, то в связи с длительной стимуляцией цитокинами, образуются крупные очаги инфильтративного воспаления, отграниченные от окружающей ткани. В них преобладают макрофаги, эпителиоидные клетки (возникают из макрофагов, имеют развитый эндоплазматический ретикулум, секретируют цитокины), гигантские многоядерные клетки (возникают из эпителиоидных), лимфоциты. По периферии гранулемы пролиферируют фибробласты, секретирующие коллаген, в результате чего она в лучшем случае подвергается фиброзу, а иногда (при избытке ФНО α и других цитокинов) – распаду, некрозу, что наблюдается при прогрессирующем туберкулезе.

Псевдоаллергические реакции

Эти реакции неспецифические: отсутствует иммунологическая стадия аллергии, нет антител и иммунных Т-клеток. Реакции включаются сразу с патохимической стадии. Они обусловлены выделением медиаторов (гистамина, лейкотриенов, серотонина и др.) из лейкоцитов под влиянием *различных неспецифических воздействий*: физических факторов (холод, физическая нагрузка), продуктов бактерий, их токсинов, химических и токсических веществ, психоэмоциональных факторов. Типичный пример этих реакций – *холодовая аллергия*. У людей с повышенной чувствительностью к этому фактору охлаждение вызывает гиперемию и отек кожи открытых участков тела. Выделившиеся медиаторы вызывают повреждение клеток и тканей, такие же по клинике как аллергические заболевания.

Эти же реакции могут возникнуть в результате *активации комплемента* по альтернативному пути, что происходит при многократных внутривенных инъекциях большим кровезамещающих жидкостей, некоторых лекарств.

При сильной неспецифической активации Т-клеток митогенами и суперантигенами могут возникать замедленные псевдоаллергические реакции.

Апоптоз: роль в иммунопатологии

В то время как деление клеток является центральным механизмом увеличения их популяции, апоптоз – программируемая и регулируемая их гибель, определяет и контролирует размер, количество особей в этой популяции (Ермилов, Капитонова, 1997; Ярилин, 1999; Барышников, Шишкин, 2002; Караулов и др., 2002). Взаимодействие рецепторов клеток с лигандами других клеток, а также белками-регуляторами, антигенами и антигенами, гормонами, или индуцируют их активацию и пролиферацию, или вызывают их смерть – апоптоз. Была предложена концепция о возможных позитивных и негативных последствиях апоптоза клеток СИ (Ковальчук, Чередеев, 1998). Патологическая активация клеток СИ, их резистентность к апоптозу может привести к развитию аллергии и аутоаллергии, тогда как их апоптоз, индуцированный негативными воздействиями, служит причиной иммунодефицита. Поэтому апоптоз является центральным механизмом развития различных видов иммунопатологии (Лушников, Абросимов, 2001; Сепиашвили, 2003).

Морфологически при обычной световой микроскопии апоптоз похож на некроз и сопровождается давно описанными феноменами – «кариопикнозом» и «кариорексисом» клеточных ядер. На ранней стадии апоптоза наблюдается конденсация, агрегация хроматина в виде глыбок, располагающихся вдоль ядерной мембраны. Затем ядро разделяется на фрагменты, содержащие компактные глыбки хроматина.

Цитоплазма конденсируется, органеллы уплотняются, а на поверхности клетки появляются ее выпячивания. На поздней стадии формируются апоптозные сферические, овоидные ацидофильные тельца, представляющие собой фрагменты ядра. Они фагоцитируются макрофагами, но не нейтрофилами. Процесс не приводит к развитию воспаления, которое возникает при некрозе.

Взаимодействие рецепторов, запускающих апоптоз, и соответствующих лигандов вызывает активацию каспаз – цистеиновых протеаз, связанных с сфингомиелиназами, которые генерируют церамиды и ганглиозиды, изменяющие структуры клеточных мембран и сморщивание ядер. Параллельно активированные эндонуклеазы разрезают ДНК на фрагменты. Апоптоз ингибируется белками генов Bcl-2 и Bcl-x, а усиливается продуктами генов – Вах, Вак и др.

Молекулярной основой апоптоза служит деградация ДНК-хроматина, которая распадается на фрагменты. При электрофорезе в геле эти фрагменты разделяются по молекулярной массе.

Апоптоз является основным механизмом развития и функционирования клеток СИ (Ярилин, 1996). Уже в эмбриогенезе созревание, селекция и дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе регулируется путем апоптоза. Он же лежит в основе гибели лимфоцитов под влиянием кортикостероидов.

Система «Fas-рецептор (APO-1 или CD95) – FasL» наиболее изучена при апоптозе. Fas-рецептор входит в состав семейства рецепторов ФНО (ФНО-R), которое включает ФНО-R1 и ФНО-R2, рецептор лимфотоксина и др. Экспрессия Fas на лимфоцитах увеличивается под влиянием ИЛ-2 и интерферона-гамма, а FasL при стимуляции антигеном. FasL относится к семейству ФНО (ФНО α , лимфотоксин, лиганды CD30, CD40, CD27, TRAIL) и может быть в клеточносвязанной и растворимой (тример) форме. При взаимодействии Fas и FasL индуцируется апоптоз клетки. Обычно Т-киллеры и особенно Тх 1 имеют FasL и разрушают клетки, несущие Fas-рецептор. С другой стороны, гранзимы Т-киллеров могут проникать в клетку и индуцировать в ней апоптоз.

Клетки «забарьерных органов» (семенники, глаза, щитовидная железа и др.) экспрессируют FasL. Поэтому в норме, когда в эти органы проникают лимфоциты, несущие Fas, то они разрушаются путем апоптоза, что предотвращает повреждение органа и аутоиммунизацию.

CD8⁺Т-лимфоциты после активации несут FasL и вызывают апоптоз Тх 1 типа, имеющие Fas-рецептор. Следовательно, среди Т-клеток существует саморегуляция. Важными элементами ее являются цитокины, которые изменяют экспрессию рецепторов апоптоза. ИЛ-2 и ИЛ-12 могут индуцировать апоптоз ЕК, ИЛ-4 и ИЛ-10 моноцитов и Т-лимфоцитов. С другой стороны, цитокины служат ингибиторами апоптоза: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9 для Т- и В-лимфоцитов.

Другими «рецептор-лигандными» системами апоптоза служат рецепторы для ФНО и как лиганды – цитокины ФНО, группа рецепторов TRAIL (апоптозинуцирующие лиганды), родственных ФНО, CD30-CD30L на различных клетках.

Таким образом, апоптоз лежит в основе регуляторной гибели клеток СИ, его индукция патогенами может быть причиной иммунодефицитов и, наоборот, его отсутствие, предотвращение гибели, сохранение активированных клеток приводит к развитию аллергических и аутоаллергических заболеваний.

8. ДИАГНОСТИКА ИММУНОПАТОЛОГИИ, ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

Иммунопатология объединяет все заболевания, обусловленные нарушениями структуры и функции СИ и поэтому всегда сопровождается **клиническим синдромом общей иммунологической недостаточности (иммунодефицита)**, при котором необходима характеристика количественных и функциональных показателей СИ, т. е. оценка иммунного статуса (ОИС).

Определяя характер патологии, необходимо решить иммунодиагностические задачи, хотя понятие «иммунодиагностика», чаще употребляется при использовании с диагностической целью методов, основанных на взаимодействии антигенов и антител.

Поэтому **показания для иммунодиагностики патологии** достаточно широки: 1) предварительные клинические данные о наличии первичного или вторичного ИД; 2) аутоаллергические заболевания; 3) аллергические заболевания; 4) лимфопролиферативные заболевания; 5) нарушения репродукции; 6) подбор доноров и мониторинг посттрансплантационных реакций; 7) онкологические заболевания; 8) оценка, прогноз эффективности и контроль иммунодепрессивной и иммунокорректирующей терапии; 9) скрининг различных групп населения или рабочих на предприятиях на предмет выявления иммунопатологии.

Последовательность обследования больных с иммунопатологией основывается на тех же принципах и подходах, что и при других заболеваниях.

Первым этапом диагностики является *сбор анамнеза и выяснение жалоб* больного, которые в зависимости от вида иммунопатологии могут существенно различаться. Это позволяет уже на данном этапе в большинстве случаев решить вопрос о направлении и последовательности дальнейшего обследования больного (рис. 8.1). Хотя сбор анамнеза проводится по общепринятой схеме, он имеет особенности в зависимости от того или другого вида иммунопатологии (иммунодефицит, аллергия, иммунологические конфликты в системе мать-плод и др.).

При ИД в анамнезе обычно выявляются рецидивирующие инфекции, характер и локализация которых может указывать на вид иммунодефицита. Аллергический процесс имеет свои особенности и уже только на основании анамнеза можно иногда установить правильный диагноз.

Характерные черты имеет анамнез при аутоиммунных заболеваниях, что позволяет отличить их от других видов патологии. Лимфопролиферативные и онкологические процессы также обладают свойственными им признаками.

Поэтому каждый вид иммунопатологии имеет групповые признаки, позволяющие уже на основании анамнеза получить представление о характере заболевания.

Вторым этапом диагностики иммунопатологии является клиническое обследование. Оно состоит из нескольких частей. Осмотр больного, объективные данные об органах и системах позволяют получить ценный материал. Имеет значение внешний вид больного, масса тела, состояние сознания и др. Особенности кожных покровов и слизистых оболочек носа, ротовой полости, глаз позволяет судить о вовлечении их в патологический процесс. При аллергических заболеваниях важным признаком служит наличие сыпи, кожного зуда, а при ИД – гнойные процессы, грибковые поражения и др.

Особое значение имеет изучение состояния органов системы иммунитета – в первую очередь лимфатических узлов, миндалин, тимуса, селезенки, крови, костного мозга. Уже первичное обследование лимфоидных органов и тканей помогает поставить правильный диагноз. Важнейшими симптомами являются их увеличение (гиперплазия) и уменьшение (гипоплазия или аплазия).

Лимфоаденопатия – один из важнейших признаков иммунопатологии, хотя она может встречаться при различных заболеваниях (лимфопролиферативных, аллергических, специфических и неспецифических инфекционных, аутоиммунных и др.). Имеет значение консистенция, подвижность лимфатических узлов, степень их увеличения, изолированность или генерализованность поражения. При воспалительных лимфоаденопатиях в анамнезе имеются лихорадка и временное очаговое увеличение узлов. Аллергические процессы связаны с действием определенных аллергенов и носят преходящий характер. Биопсия или пункция лимфатических узлов и гистологическое изучение особенностей клеточного состава срезов и отпечатков, позволяет решить вопрос о природе процесса. Например, при Т-иммунодефицитах паракортикальные зоны лимфатических узлов запустевают; гиперплазия этих зон или герминальных центров (В-зоны) указывает соответственно на Т-клеточный (ПЧЗТ) или В-клеточный (ПЧНТ) иммунный ответ.

Наряду с увеличением лимфатических узлов, возможна их атрофия, могут быть изменения и других лимфоидных органов. Гиперплазия миндалин обычно связана с хроническим неспецифическим воспалением – хроническим тонзиллитом, по существу своеобразным иммунодефицитным состоянием. Цитологическое и бактериологическое исследования содержимого лакун и экссудата, а также биоптатов миндалин – важное звено в установлении правильного диагноза.

Анализ крови, мочи и кала необходимы для клинического обследования, так как могут указывать на природу заболевания. Изменения состава крови, соотношения различных форм лейкоцитов свидетельствуют об аллергии (эозинофилия), инфекции (лейкоцитоз, сдвиг влево, повышенная СОЭ и т. д.) и иного заболевания (моноцитоз, наличие плазматических клеток, изменение морфологии клеток и др.). Лимфопения может встречаться при иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Лимфоцитоз тоже бывает при различной патологии (лимфолейкозы, хроническое воспаление и др.). Увеличение селезенки отмечается при гнойно-септических, аутоиммунных и онкологических заболеваниях.

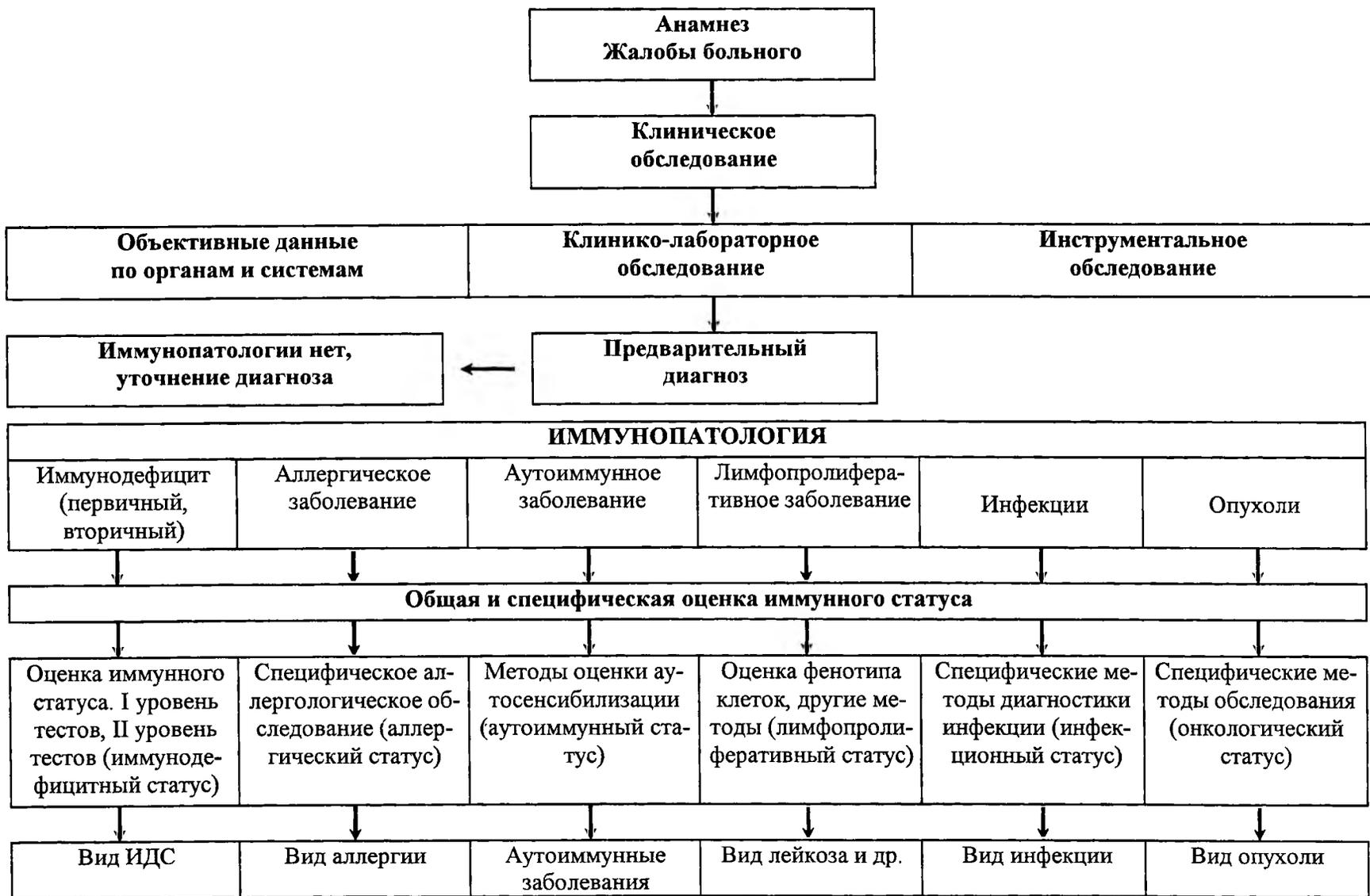


Рис. 8.1. Последовательность этапов диагностики иммунопатологии

В зависимости от жалоб больного, обследование других органов и систем нередко имеет решающее значение. Хронические неспецифические заболевания легких часто обусловлены дефицитом местных факторов иммунитета.

Общее клиническое обследование обычно заканчивается применением наиболее распространенных рентгенологических, эхографических, эндоскопических и других инструментальных методов, которые часто помогают определить вид иммунопатологии или отвергнуть этот диагноз. Так, для ИД, обусловленных гипоплазией или аплазией тимуса, важное значение имеет его рентгенологическое обследование. После клинико-лабораторного и инструментального обследования больных (см. рис. 8.1) формируется предварительный диагноз, который уточняется с помощью дополнительных методов исследования.

Лабораторная оценка СИ по многим показателям конкретизирует представление о виде и степени ее нарушения, позволяет выбрать иммунотерапевтическое средство. Это ответственный этап, от его правильного выполнения зависит выбор лечения.

Иммунологический, или иммунный статус (ИС) характеризуется комплексом информативных показателей, отражающих состояние различных звеньев СИ в момент исследования при конкретном процессе или заболевании. Отражая форму и вариант заболевания, показатели ИС служат основой для создания *иммунологического «образа»* болезни, т.е. ее иммунологической характеристики.

Для уточнения диагноза и вида иммунопатологии используются специальные методы обследования. Их применение и выбор зависят от характера патологии, ее вида и предварительно полученных данных. Этот *новый третий этап* обследования по существу представляет собой оценку *иммунного статуса (ОИС)* больного в широком смысле (см. рис. 8.1). При этом следует ориентироваться на то, что определенной патологии присущ тот или иной вариант иммунного статуса и набор методов, наиболее полно характеризующих конкретное заболевание (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1987, 1996).

Обращает на себя внимание, что одни заболевания четко связаны с участием в иммунном процессе конкретных, облигатных антигенов или аллергенов, т.е. по существу являются *антигеннеспецифическими*, другие виды иммунопатологии в этом отношении – *антигенспецифическими*. Так, при аутоиммунных заболеваниях стимулами иммунопатологического процесса служат аутоантигены тканей и органов. Аллергические заболевания запускаются различными видами аллергенов неинфекционного и инфекционного происхождения, при элиминации которых наступает ремиссия. В иммунопатологии репродукции ведущее значение имеют антигены плода, стимулирующие иммунный ответ матери, или антигены сперматозоидов при бесплодии. Посттрансплантационные реакции закономерно развиваются на аллоантигены донора. В основе иммунопатологии опухолей лежит антигенная модуляция злокачественных клеток, индуцирующая извращенный иммунный ответ. При инфекциях системы иммунитета (СПИД и др.) конкретные вирусные антигены поражают иммунокомпетентные клетки. Все перечисленные виды иммунопатологии характеризуются наличием антигенов, индуцирующих заболевание, выявление которых и/или антител к ним, служит основой диагностики. Как правило, при этих заболеваниях ведущее значение имеют методы специфической иммуно- и аллергодиагностики, которые базируются на выявлении: 1) антител; 2) sensibilizированных Т-клеток; 3) пассивно sensibilizированных гранулоцитов.

Другая ситуация наблюдается при иммунодефицитах (ИД) и лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ). Основа ИД – угнетение или полное недоразвитие какого-либо звена СИ, чем и объясняется недостаточность защиты и развитие инфекций, вызываемых различными условно-патогенными микроорганизмами. Правда, при любой форме ИД могут встречаться наиболее распространенные виды возбудителей, однако в целом характерно их разнообразие. Диагностика базируется уже на оценке иммунного статуса по многим показателям СИ, для выявления в ней дефектного звена.

Большинство неспецифических показателей (количество Т-, В-лимфоцитов, фагоцитоз и др.) ИС имеют решающее значение лишь для выявления иммунодефицита, тогда как для диагностики других видов иммунопатологии наиболее важно определение специфической иммунологической реактивности: антител, sensibilizированных клеток. С учетом этого и в зависимости от конкретной необходимости производится оценка ИС организма, т.е. поиск основного дефекта в СИ. Так как такой дефект может локализоваться в различных звеньях лимфоидной системы (Т- и В-лимфоцитах, их субпопуляциях и медиаторах, иммуноглобулинах и др.), а также в мононуклеарно-фагоцитарной системе и факторах комплемента, то для оценки ИС, особенно иммунодефицитного необходимо определение многих показателей, включая тесты I-го, а затем II-го уровней.

Лимфопролиферативные заболевания тоже незначительно зависимы от индукторов-агентов, хотя некоторые из них вызываются вирусами. Однако дальнейшая пролиферация злокачественных клеточных клонов уже не зависит от индукторов. Важнейшим признаком данных заболеваний является фенотип пролиферирующих клеток, в том числе наличие присущих им дифференцировочных антигенов. Характеристика этого фенотипа и служит диагностическим целям.

Следовательно, принципы диагностики антигенспецифических заболеваний существенно отличаются от заболеваний, которые не имеют четкой связи с конкретными антигенами. В соответствии с основными видами иммунопатологии для удобства, точности и ускорения диагностики следует различать помимо иммунного статуса здорового организма, два его вида при патологии *антигенспецифический* и *антигеннеспецифический*. Первый имеет шесть вариантов: аллергический, аутоиммунный, онкологический, посттрансплантационный, репродуктивный, инфекционный; антигеннеспецифический – три варианта: первичный и вторичный иммунодефицитный и лимфопролиферативный (табл. 8.1). Каждому варианту присущ общий и местный (локализация патологии) ИС. Общий ИС обычно характеризуют показатели крови, однако важную информацию можно получить при исследовании биоптатов лимфоидной ткани (лимфоузлов, миндалин и др.). Показатели местного иммунитета в очаге локализации патологического процесса позволяют более точно выявить конкретные нарушения в СИ.

Связь видов иммунопатологии, вариантов иммунного статуса и методов иммунодиагностики

Виды иммунопатологии	Варианты иммунного статуса	Основные признаки	Лабораторные и другие иммунодиагностические критерии
1. Антигенспецифический статус			
Аллергические заболевания	Аллергический	Связь с внешними аллергенами, ремиссия при их элиминации	Провокационные аллергенспецифические тесты на больном, выявление аллергенспецифических антител и Т-клеток
Аутоиммунные заболевания	Аутоиммунный	Системность или органоспецифичность поражений, аутоагрессивность СИ	Выявление аутоантител и сенсibilизированных Т-клеток к аутоантигенам
Имунопатология репродукции	Репродуктивный	Нарушение взаимоотношений мать-плод, бесплодие	Выявление антител и сенсibilизированных Т-клеток к соответствующим антигенам
Посттрансплантационные реакции	Посттрансплантационный	Факт аллотрансплантации; степень несовместимости по HLA-антигенам	Выявление изоантител и Т-клеток, сенсibilизированных к донорским аллоантигенам
Имунопатология опухолей	Онкологический	Доказательства наличия опухоли	Циркулирующие в крови онкоантигены, выявление противоопухолевых антител и Т-клеток
Инфекции	Инфекционный	Эпидемиологические и клинические данные об инфекции	Выделение возбудителей из пораженных клеток, антител к ним и клеточной сенсibilизации
2. Антигеннеспецифический статус			
Имунодефициты первичные и вторичные	Имунодефицитный	Признаки нарушения иммунного статуса, рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания, «полиинфекции»	Выявление дефектного звена СИ путем ОИС
Лимфомелопролиферативные заболевания	Лимфомелопролиферативный	Признаки лимфомелопролиферативного заболевания	Определение фенотипа пролиферирующих клеток; продуктов (Ig-цепи), синтезированных ими

Такое разделение ИС на виды позволяет на основании результатов предшествующего клинического обследования применить наиболее оптимальный набор методов, оценки ИС. Эти методы для диагностики ИД, при которых нет четкой связи с конкретными антигенами, отличаются от методов, используемых в диагностике антигенспецифических видов иммунопатологии (аллергических, аутоиммунных заболеваний и др.). Для ИД это скрининговые тесты ОИС, а не антигенспецифические реакции, в первую очередь применяемые, когда предполагается участие в патологическом процессе конкретных антигенов.

В связи с задачами массового иммунологического обследования населения экологически неблагополучных регионов и больших, находящихся в клиниках, следует применять несколько отличающиеся группы методов. Наиболее часто скрининговое исследование населения проводят на предмет выявления аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Предложены программы скрининга населения для выявления ИД. Иммуноэпидемиологические исследования среди взрослого и детского населения проводятся для определения распространенности различных видов иммунопатологии, особенно в регионах с отягощенной экологической обстановкой. Поэтому необходим *иммунологический мониторинг* – система динамического слежения за иммунным статусом населения (Петров Р. В. и др., 1990) с целью выяснения влияния на него неблагоприятных факторов внешней среды. Эти факторы, действуя на предрасположенный организм, вызывают транзиторные иммуномодуляции, которые под влиянием антигенов или любых дополнительных воздействий, превращаются в стойкие иммуномодуляции, служащие основой развития иммунопатологии. Особенно эффективны в индукции иммунопатологии те факторы и антигены, которые обладают сродством к СИ, т. е. иммунотропизмом.

Первый этап эпидемиологического обследования населения при любом виде иммунопатологии обычно идентичен и включает анамнестические данные, которые обобщаются в специальных анкетах. На основании данных анкетирования формируется первичная группа риска по ИД врачами лечебных учреждений. Эти группы подвергаются анализу врачом-иммунологом, который решает вопрос о применении на втором этапе соответствующих скрининговых методов ОИС. При иммунодефицитах наиболее часто рекомендуются и используются (Новиков Д. К., Новикова В. И., 1979, 1996; Петров Р. В. и др., 1981, 1984; Новиков Д. К., 1987; Пинегин Б. В. и др., 1987; Чередеев А. Н., Ковальчук Л. В., 1988) микроварианты методов.

Однако при *аллергическом статусе* необходим иной набор скрининговых тестов. При подозрении на аутоиммунный процесс используют тоже соответствующий набор тестов. Поэтому комплексы методов, применяемых для ОИС уже при скрининговых обследованиях должны различаться в зависимости от варианта ИС.

При последующем углубленном обследовании (тесты второго уровня) выбор методов определяется соответствующими показаниями. Причем, по мере уточнения характера патологии, иногда возникает необходимость при аллергическом статусе использовать неспецифические тесты, характеризующие иммунодефициты и, наоборот, при ИД проводить аллергологическое обследование. Это относится и к другим вариантам статуса. Более того, в случае сочетания различных видов патологии у больного и наличия признаков разных вариантов патологического ИС, сразу необходимы методы, характеризующие каждый из них.

В зависимости от поставленных задач: эпидемиологическое обследование, диагностика определенного заболевания, поиск дефекта в СИ, или контроль за эффективностью терапии используются различные схемы ОИС. Однако ОИС всегда начинается с характеристики клинического состояния больного или здорового организма, и лишь на следующем этапе используется лабораторное исследование (ОИС в узком смысле).

Принцип двухэтапного обследования при оценке ИС при иммунодефицитах предусматривает последовательное применение сначала наиболее простых, но достаточно информативных методов, а затем более сложных, но позволяющих выявить конкретные механизмы иммунопатологии, выявленной на первом этапе.

Иммунодиагностика – это применение совокупности иммунологических методов для выявления заболевания или определения возбудителя болезни в исследуемом материале. Все методы иммунодиагностики делятся на 2 группы:

1. *Общие неспецифические методы*, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента. Обычно их применяют для выявления дефекта в СИ, т.е. при иммунодефицитах.
2. *Специфические методы*, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, антигены в организме человека или антигены возбудителя во внешней среде. Эти методы используют для диагностики инфекций, аллергии, аутоиммунных заболеваний.

Все эти методы применяют для оценки иммунного статуса человека, т.е. для характеристики состояния иммунной системы.

«Иммунный статус» – это состояние СИ здорового или больного в определенный момент онтогенеза при конкретных условиях окружающей среды. Иммунный статус ребенка отличается от такового взрослого человека и изменяется под влиянием неблагоприятных воздействий. Для оценки иммунного статуса применяют определение неспецифических и специфических показателей. *Оценка иммунного статуса* – это процесс получения комплекса неспецифических и специфических количественных и функциональных показателей, отражающих состояние СИ.

Неспецифические показатели иммунного статуса

Количество лейкоцитов и формула крови служат первыми и важными показателями, характеризующими систему иммунитета. Однако в связи с влиянием на ее состав биоритмов, приема пищи, физической нагрузки, необходимо делать забор крови утром, натощак. Изменение формулы крови нередко указывает на инфекцию и вид воспалительной реакции. Нейтрофилез со сдвигом влево в острой фазе процесса наблюдается при гнойно-септических заболеваниях, возникающих на фоне иммунодефицитов. С другой стороны, нейтропении нередко сопровождаются аналогичными процессами. Лимфоцитоз и, в какой-то мере, моноцитоз встречаются при вирусных инфекциях, а также при внутриклеточных инфекциях (туберкулез и др.). Лимфопении преимущественно за счет Т-лимфоцитов характеризуют соответствующие иммунодефициты.

Эозинофилия часто сопровождает аллергические и аутоаллергические заболевания, а также паразитарные инвазии. Показатели крови изменяются в динамике при всех заболеваниях, и их нормализация указывает на выздоровление.

Основные показатели лимфоидной системы

Среди различных методов ОИС центральным является определение фенотипа популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Фенотипирование лимфоцитов, в настоящее время, проводится с помощью моноклональных антител (МАТ) к CD-антигенам в реакции иммунной флуоресценции с учетом результатов на люминисцентном микроскопе или проточном цитометре. Метод проточной цитометрии является высокоточным и эффективным для анализа популяций и субпопуляций любых лейкоцитов, в том числе по двум и трем маркерам с помощью МАТ меченых флуоресцентными метками, однако не может широко использоваться в клинической практике из-за дороговизны анализов. Для анализа популяций и субпопуляций лимфоцитов помимо методов иммунофлуоресценции с суспензией лимфоцитов можно использовать разработанные нами стабильные иммунодиагностикумы на основе моноклональных антител, позволяющие фенотипировать лимфоциты в лейкосуспензии с регистрацией при обычной световой микроскопии.

Основные показатели лимфоидной системы:

1. *Общее количество лимфоцитов* при подсчете формулы крови. При рождении их содержание 20-28%. На 5-6 день жизни – 40-45%. В возрасте 2-3 мес. их относительное содержание достигает 55-65% и сохраняется на этом уровне до 5-6 лет, после чего происходит их снижение и в возрасте 6-15 лет и у

взрослых, относительное количество лимфоцитов составляет 22-30% от других лейкоцитов (около 1500-2500 клеток в 1 мм³). Увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитоз) характерно для ряда инфекционных заболеваний, а также рецидивирующих и хронических заболеваний ЛОР-органов и бронхолегочной системы.

2. *Общие Т-лимфоциты* (CD2⁺, CD3⁺-клетки), в настоящее время, определяются с помощью моноклональных антител к CD-антигенам (CD2, CD3). У новорожденных их содержание 40-48%. В раннем детском возрасте – 50-60%. У взрослых их уровень составляет 55-70% (1000-1500 клеток в 1 мм³). При заболеваниях инфекционной этиологии характерно снижение CD3⁺- Т-лимфоцитов до 40-50%, которое может сохраняться в периоде реконвалесценции и не требует иммунокорректирующей терапии. Если же CD3⁺-Т-лимфоцитов в крови ниже 40% или после болезни их содержание в течении 1 месяца не приходит в норму - это расценивается как Т-клеточный иммунодефицит и необходимо проведение иммунокоррекции или иммунотерапии под контролем иммунограммы.
3. *Уровень Т-хелперов (Тх) и Т-цитотоксических (Тц)* определяется с помощью моноклональных антител к CD4 (Тх) и CD8 (Тц) антигенам. В норме CD4⁺ -Т-хелперов 36-45%, CD8⁺-Т-цитотоксических (супрессоров)-19-28%, соотношение Тх/Тц (иммунорегуляторный индекс, ИРИ) = 1,5 - 1.8. При рецидивирующих инфекционных заболеваниях этот индекс снижается до 1,2-1,5, за счет содержания CD4⁺-Т-хелперов (26-32%). При аутоиммунных и аллергических заболеваниях индекс больше 2.0.
4. Для выявления ранней фазы активации лимфоцитов определяют рецептор для ИЛ-2 (CD25), поздней – HLA-DR антигены и CD71 (рецептор для трансферрина). В норме содержание CD25⁺- лимфоцитов 6-12%. При вирусных и бактериальных инфекциях их уровень может достигать 20-30% в остром периоде заболевания, преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Длительное сохранение высокого уровня CD25⁺-лимфоцитов в ремиссию, после исчезновения клинических симптомов, указывающее на гиперактивацию, характерно для рецидивирующих и хронических заболеваний. Субпопуляция CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов выполняет супрессорную функцию и целесообразно ее выявление проточной цитометрией. HLA-DR антиген в норме экспрессируют В-лимфоциты и моноциты (12-18%). При активации он появляется на Т-лимфоцитах (3-6%).
5. *Функциональные показатели Т-лимфоцитов:* пролиферативная активность – реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с определением продукции ИЛ-2, других цитокинов. Способность к бласттрансформации, после стимуляции антигеном или митогеном (ФГА) отражает функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Лучшим показателем активации Т-клеток в тестах *in vitro* является определение ИЛ-2, который выделяется активированными Т-лимфоцитами и в норме поддерживает пролонгированную пролиферацию. Реакцию подавления миграции лимфоцитов (РПМЛ) можно использовать для дифференциальной диагностики с хроническими заболеваниями, при которых появляются медиаторы ПЧЗТ, подавляющие миграцию лейкоцитов.
6. Общее количество В-лимфоцитов можно определить с помощью моноклональных антител к антигенам CD19-CD22, CD72. Используют также антитела к иммуноглобулинам, которые находятся на поверхности В-лимфоцитов. В-лимфоциты составляют 20-30% всех лимфоцитов (600-800 клеток в 1 мм³ крови). Содержание CD22⁺-субпопуляции В-клеток составляет 14-20% у здоровых людей. Есть данные, что при острых респираторных заболеваниях их уровень в фазе реконвалесценции увеличивается до 26-28%.
7. *Функциональные продукты В-лимфоцитов* – иммуноглобулины классов G, M, A и их субклассы в сыворотке крови и различных биологических жидкостях определяют с помощью реакции преципитации по Манчини, а также иммуноферментным, нефелометрическим и турбидиметрическим методами. При иммунодефицитах уровень иммуноглобулинов снижается, а при стимуляции системы иммунитета и воспалении – повышается. Содержание иммуноглобулинов в норме представлено в табл. 8.2.

Таблица 8.2

Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови и в слюне в норме

Возраст	IgG г/л	IgM г/л	IgA г/л	sIgA мг/100мл в слюне	IgE МЕ/л
1-2 нед.	8 -12	0,1 - 0,35	0,1- 0,5	1,5 - 4,1	0 - 20
Ранний возраст	5 - 12	0,5 -1,2	0,5 -1,00	2,5 - 9,0	5 - 20
6-14 лет	7 - 12,5	0.8 - 1.3	1.2 - 2,6	13,0 - 20	20 - 100
Взрослые	8 - 13	0,9 - 1,3	1,3 - 3,1	18 - 22	20 - 100

При рецидивирующих инфекционных заболеваниях имеет важное значение определение субклассов IgG. Их физиологическое соотношение: IgG₁ – 60-66%, IgG₂ – 20-30%, IgG₃ – 5-8%, IgG₄ – 4-5% от общего иммуноглобулина G (табл. 8.3). Широкий ряд респираторной патологии, включающей рецидивирующие бронхиты, пневмонии, бронхоэктазы, синуситы и др., ассоциируется с наличием дефицита IgG₁. Дефицит IgG₃, который может протекать совместно с дефицитом IgG₁, связывают с рецидивирующими обструктивными заболеваниями легких. Рецидивирующие респираторные инфекции бактериальной этиологии (гемофильная палочка, пневмококк) имеют связь с дефицитом IgG₂ в ассоциации с дефицитом IgA.

Содержание в сыворотке крови субклассов IgG (г/л) в норме

Возраст	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Ранний возраст	3 - 7,2	0,9 - 3,8	0,25 - 1,0	0,05 - 0,3
6-14 лет	3,6 - 8,9	1,2 - 4,4	0,3 - 1,2	0,1 - 0,8
Взрослые	5 - 9	1,8 - 4,5	0,5 - 1,5	0,2 - 0,8

Имунофенотипирование лимфоцитов

Характеристика клеток СИ по их фенотипу служит одним из основных подходов для изучения их роли в норме и патологии. Оптимальным является его оценка в совокупности с клеточными функциями, т.е. «фенотип+функция».

Фенотип клетки – совокупность молекул, рецепторов, других структурных компонентов, которые она экспрессирует в момент исследования. Этот фенотип определяется активностью соответствующих структурных и регуляторных генов. Поэтому фенотип отражает генную активность клетки, которая, изменяясь под влиянием тех или других факторов, приводит к его модуляции.

Для характеристики фенотипа клеток используются различные маркеры:

- рецепторы, связывающие эритроциты, бактерии, вирусы, иммуноглобулины, гормоны и т.д.
- антигены системы HLA
- молекулы кластера дифференцировки – CD

С целью фенотипирования лимфоцитов широко использовалось определение рецепторов к эритроцитам барана и мыши. Гликопротеиды эритроцитов барана (ЭБ) связываются с Т-лимфоцитами, причем рецептором для этого служит молекула адгезии CD2. Первые данные об изменении уровня Т-лимфоцитов при многих иммунодефицитных болезнях были получены методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК). Позже эти данные были подтверждены путем определения Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител к CD3-молекуле. Хотя метод Е-РОК считается устаревшим, в принципе он позволяет достоверно судить об уровне зрелых Т-лимфоцитов, хотя и не выявляет Т-клетки с низкоаффинными рецепторами к ЭБ. Однако модификация метода путем обработки ЭБ папаином или нейроаминидазой, «разрыхляющими» мембраны эритроцитов и расщепляющими некоторые вещества, позволяет выявлять всю популяцию Т-клеток, сопоставимую с определением методом проточной цитометрии.

Использование определения «активных» Т-лимфоцитов, связывающих ЭБ при 37°C, принесло меньше информации из-за неясности сущности феномена и его связи с конкретными, ныне известными, субпопуляциями Т-клеток. Все же этот метод в определенной степени детектирует гетерогенность фенотипа Т-клеток и иногда указывает на связь с тяжестью патологического процесса при снижении их уровня.

Применение метода «теофиллинчувствительности» для характеристики Тх и Тс оказалось неприемлемым, так как нет корреляции его показателей с CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитами и поэтому значение уменьшения розеткообразования под влиянием теофиллина остается неясным.

Особенности иммунофенотипирования лимфоцитов методами лазерной проточной цитометрии

Цитометрия клеток в потоке позволяет анализировать их фенотип по морфологическим и молекулярным параметрам. Эти параметры различаются у лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Скорость анализируемого потока 10-30 тыс. клеток в секунду.

Проточный цитометр имеет три основных блока: оптический для измерения рассеивания света и флуоресценции возбуждаемого одним или двумя лазерами; блок преобразования световых сигналов в электрические; компьютер для анализа данных.

Проточный цитофлуориметр FACSCalibur™ производства фирмы Becton Dickinson – универсальная система, предназначенная как для клинических, так и научных исследований, основанных на анализе свойств клеток.

Прибор может проводить регистрацию до 6 оптических параметров клеток, включая 4 параметра флуоресценции с использованием двухлазерной оптической схемы, что позволяет оценивать распределение нескольких клеточных маркеров в одной пробе и предоставляет широкие возможности для выбора различных флуоресцентных реагентов и их сочетаний при проведении исследований.

Двухлазерная конфигурация оптической системы прибора гарантирует надежное разделение сигнала при работе с многоцветными метками и позволяет использовать широкий спектр флуоресцентных меток.

Для метода меченых антител применяют флуоресцентные красители – флуоресцеин-5-изотиоцианат (ФИТЦ) и R-фикоэритрин (ФЭ). Под воздействием аргонового лазера с длиной волны 488 нм ФИТЦ излучает свет в зеленом спектре, а ФЭ – в оранжево-красном. Применение других флуорохромов и нескольких лазеров позволяет проводить мультицветовой анализ нескольких параметров клетки одновременно, что является большим преимуществом этой технологии.

Несмотря на то, что иммунофенотипические маркеры лимфоцитов интенсивно изучаются, о чем свидетельствует большое количество работ, их значение при многих нозологических формах остается недостаточно исследованным. Кроме того, для проведения адекватной терапии, необходимо точно знать диагностические иммунологические критерии при назначении тех или иных иммуномодулирующих препаратов.

Наиболее существенным фактором, определяющим состояние иммунитета, является количественная и/или функциональная характеристика субпопуляций клеток системы иммунитета.

К настоящему времени практически сформировался стандарт, по которому осуществляется идентификация иммунокомпетентных клеток и определение их функциональной способности. Он включает:

- выделение лейкоцитарной фракции крови с лизисом эритроцитов;
- инкубация выделенных клеток с моноклональными антителами к CD-рецепторам – маркерам клеточных популяций при неадекватной для иммунологических реакций температуре - 4°C, из-за «сбрасывания» рецепторов при 37°C;
- обработку клеток моно- или поликлональным антимишным антииммуноглобулиновым конъюгатом, связанным с флуорохромом;
- идентификацию маркер-несущей субпопуляции при помощи метода проточной цитометрии или иммунофлюоресценции.

Данный подход получил широкое распространение в странах Западной Европы, США и России.

Основные недостатки такого подхода – необходимость инкубации при неадекватной температуре 4°C, использование для оценки результатов дорогостоящего проточного цитометра или люминисцентного микроскопа.

При использовании «одинарной» метки выделенные из крови лейкоциты инкубируют с немечеными МАТ против соответствующего CD-антигена при 4°C 30 мин. Когда используют непрямой метод и первичные немеченые МАТ, то на втором этапе добавляют антитела, меченые флуорохромом – антимишные, козы или кроличьи иммуноглобулины или их F(ab)₂ фрагменты и снова инкубируют при 4°C 30 мин. Очевидно, что хотя «холодовая» инкубация предотвращает движение мембраны и сброс рецептора с антителом, однако не является оптимальной температурой взаимодействия антитела и антигена.

Другим критическим моментом является последующий этап лизиса эритроцитов. Лизирующий раствор (0,8% раствор хлористого аммония + 0,1% NaHCO₃ + 0,0037% натриевая соль ЭДТА, pH=7,2-7,4), в котором инкубируют клетки 1-3 мин, а затем центрифугируют 5 мин при 1000 об/мин, может повреждать мембраны лимфоцитов, удаляя с них наиболее лабильные рецепторы активации как непосредственно, так и под действием ферментов, выделяющихся из поврежденных клеток. Когда используют метод с «двойной» меткой, то лейкоциты инкубируют с антителами при 20-22°C 30 мин, что лучше для взаимодействия антител и антигенов. Однако и в этом методе остается этап лизиса эритроцитов. Оптимальным было бы исключить данную процедуру.

Стоимость проточного цитометра составляет (в зависимости от фирмы-изготовителя) от 100 до 230 тыс. долларов США. Кроме того, в странах СНГ, серийно данные приборы вообще не производятся. Естественно, их использование необходимо, особенно для научных целей: для одномоментного выявления двух-трех и более маркеров. Однако при повседневной оценке иммунного статуса больных необходимы более простые и дешевые методы.

Это важно для иммунологического мониторинга населения, и особенно - отдельных его контингентов (ликвидаторов аварии на ЧАЭС, детей, лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями).

Фенотипирование лимфоцитов с частицами, покрытыми моноклональными антителами

Детекция структур клеточной поверхности с помощью свободных антител или других лиганд, связывающихся с определенными подвижными молекулами, которые могут по ней мигрировать и сбрасываться, не отражает той ситуации, когда происходит взаимодействие клетки с рецептором другой клетки, т.е. путем межклеточных контактов, а «лиганд-рецептор» фиксируется на клетке. Поэтому необходим аналитический метод, регистрирующий взаимодействие фиксированных лиганд-антител или антигенов с клеточной поверхностью, моделирующий межклеточные взаимодействия. Такой метод предложен нами на основе диагностикумов с фиксированными эритроцитами – частицами, покрытыми МАТ (Новиков Д.К. и др., 1999).

Для анализа фенотипа популяций и субпопуляций лимфоцитов мы предложили использовать разработанные нами стабильные иммунодиагностикумы на основе моноклональных антител, связанные с частицами. Эритроциты обрабатывали антителами против иммуноглобулинов мыши и сорбировали на них МАТ. В итоге получили стабильный диагностикум, который использовали в прямой реакции розеткообразования с суспензией неочищенных лейкоцитов или лимфоцитов. Сравнение метода с проточной цитометрией и иммунофлюоресценцией позволило установить прямую корреляцию по CD-антигенам, выявляемым разными методами. Однако, количественно метод анти-CD-частиц выявлял меньшее количество CD3⁺-лимфоцитов и большее CD25⁺ активированных лимфоцитов, чем метод проточной цитометрии. Это связано, по-нашему мнению, в первом случае с плотностью распределения CD3-молекул на мембране лимфоцитов, так как для образования стабильной розетки в методе анти-CD-частиц требуется большая плотность CD3-молекул, а в проточной цитометрии типизируются лимфоциты и с меньшей плотностью распределения CD3-молекул. Выявление же более высокого процента CD25⁺ лимфоцитов, методом СД-частиц, по-видимому, связано со стабилизацией мембраны при связи нескольких молекул CD25-антигена с антителами прочно сорбированными на частице, т.е. при так называемом «комплексном многоточечном» связывании, что предотвращает их движение к полюсу клетки и сброс рецептора вместе с антителом к нему что происходит при «одноточечном» связывании свободных антител (метод проточной цитометрии).

Мы установили, что при иммунодефицитных вариантах бронхолегочных и инфекционно-воспалительных заболеваний, как правило, снижены уровни лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ Т-общие и CD4⁺ Т-хелперы, иммунорегуляторный индекс - CD4/CD8. Одновременно отмечалось усиление экспрессии рецепторов активации – CD25, CD71. Аналогичные данные в целом получены и методом проточной цитометрии. Корреляция методов – 90%.

Имунофенотипирование лимфоцитов иммуноферментным методом

При применении реагентов фирмы Dako используется средство стрептавидина к биотину. Фиксированные мазки крови обрабатывают МАТ к соответствующему CD-антигену, а несвязывающиеся антитела удаляют промыванием. На следующем этапе мазки обрабатывают антителами к МАТ (против мышшиного иммуноглобулина) меченные биотином. После чего добавляют стрептавидин, меченый ферментом (пероксидазой, щелочной фосфатазой). Выявляют активность фермента субстрат-хромогенной смесью. При микроскопии вокруг клеток, связавших антитела, имеется ореол окрашенного хромогена. Контроли включают отрицательный образец необработанный МАТ и положительный – клетки с известным фенотипом. В качестве положительного контроля применяют антитела к CD45 (положительны все лимфоциты), а в качестве отрицательного – неиммунный мышшиный IgG1 вместо МАТ. Метод не нашел широкого применения. Использование фиксированных мазков с клетками не является оптимальным, т.к. клетки могут терять некоторые молекулы при фиксации.

Имуномагнитное выделение лимфоцитов как метод их фенотипирования

Согласно рекламному проспекту Фирма Dynal (Норвегия) предлагает метод иммунофенотипирования лимфоцитов на основе их биомагнитного сепарирования и подсчета абсолютного количества. Принцип метода заключается в том, что парамагнитные полистерольные микрочастицы (диаметр 4,5 мкм), конъюгированные с моноклональными антителами к CD4 и CD8 антигенам, связываются с клетками, имеющими эти антигены и после 10 мин инкубации осаждаются на магнитном сепараторе, а несвязавшиеся – удаляются. В итоге подсчитывается количество клеток, связавшихся с микрочастицами.

Это один из методов, в котором МАТ связаны с достаточно крупными микрочастицами, которые взаимодействуют с клетками. Способ конъюгации антител с частицами не описывается. Этапы выделения CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов:

- цельную кровь разбавляют фосфатным буфером (125 мл крови + 350 мкл буфера)
- удаляют моноциты, для чего к крови добавляют 25 мкл анти-CD14 частиц (Dynabeads), инкубируют 10 мин при магнитном сепараторе, а затем отсасывают надосадочную жидкость (НЖ) с лимфоцитами
- к двум разным порциям НЖ без моноцитов добавляют по 25 мкл анти-CD4 и на магнитном сепараторе Dynal MPC лимфоциты, связавшие осажденные клетки, ресуспендируют в лизирующем растворе уксусной кислоты для разрушения эритроцитов (5 мкм при комнатной температуре)
- добавляют красители (генцианвиолет или акридиновый оранжевый) и подсчитывают количество клеток в камере Горяева на световом или флуоресцентном микроскопе. Корреляция с проточной цитометрией – 90%.

Данный метод наиболее близок разработанному нами методу CD-частиц, так как микрочастицы несут антитела. Стоимость дозы магнитных частиц для одного анализа составляет 3 долл. Метод ограничен анализом CD8⁺ и CD4⁺-лимфоцитов.

Лимфоцитотоксический тест

При связывании антител с антигенами на поверхности клетки образуется иммунный комплекс, который активирует комплемент, лизирующий клетку. Лизис оценивается по окраске клеток трипановым синим.

В методе используются только те изотипы МАТ, которые способны после связывания с антигеном активировать добавленный комплемент. Рассчитывается процент окрашенных – погибших клеток, который отражает количество Т- или В-лимфоцитов соответствующей субпопуляции. В настоящее время метод чаще применяется для выявления HLA-антигенов.

Характеристика связывания липополисахаридов бактерий лимфоцитами для оценки иммунного статуса

В норме клетки СИ постоянно контактируют с бактериями в миндалинах, пейеровых бляшках, других структурах мукозоассоциированной лимфоидной ткани. Важнейшими структурами бактериальной стенки и активаторами СИ служат липополисахариды (ЛПС).

Оценка связывания ЛПС лейкоцитами и, в частности лимфоцитами, может служить интегральным показателем состояния СИ, так как при этом оцениваются рецепторы врожденного иммунитета.

Для приготовления ЛПС-диагностикума-частиц мы к 1 мл эритроцитов, фиксированных и активированных 2,5% раствором глутарового альдегида, добавляли 5 мл 0,01% раствора ЛПС (*S. flexneri*) и инкубировали 30 мин при 37°C. Затем эритроциты отмывали 2 раза фосфатным буфером и использовали в качестве диагностикума в реакции розеткообразования с суспензией лейкоцитов крови здоровых и больных.

Уровень ЛПС⁺-лимфоцитов у здоровых лиц был высоким – 51,4±8,6%, что указывает на то, что его связывали не только В-лимфоциты для которых он служит митогеном, но и Т-клетки.

Уровень лимфоцитов, несущих рецепторы к липополисахариду бактериальной стенки, – является интегральным показателем состояния функции защиты системы иммунитета от бактериальной инфекции. Имеется связь содержания ЛПС⁺-лимфоцитов с длительностью клинических симптомов заболевания. При выздоровлении их относительное количество в крови составляло 40-56%. Оно достоверно не уменьшалось при atopической бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. В остром периоде заболеваний, ассоциированных с инфекцией, характерно было их снижение до 30-36%, которое в периоде реконвалесценции возвращалось к норме. При рецидивирующих тяжелых гнойно-септических заболеваниях снижение может достигать 22-30% и длительно сохраняется в периоде ремиссии.

Следовательно, определение уровня ЛПС⁺-лимфоцитов позволяет оценить состояние рецепторов врожденного иммунитета, снижение их экспрессии указывает на инфекцию и имеет прогностическое значение.

Особенности фенотипа лимфоцитов в норме и при заболеваниях

В норме при определении Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций с помощью МАТ все авторы приводят значительно отличающиеся показатели нормы, в том числе и возрастной. Диапазоны верхних и нижних границ показателей нормы существенно различаются.

Это связано как с указанными особенностями методов выявления клеточных субпопуляций, так и с их высоким динамизмом в крови. У 6-10% здоровых людей имеются в норме значительные отклонения показателей от средних величин: у 9% людей количество лимфоцитов <19%, у 6% Т-клеток <150 кл/мкл, В-лимфоцитов <100 кл/мкл у 10%, Тх >42% у 8% лиц, ЕК >20% у 3% людей и т.д.

Уровни субпопуляций лимфоцитов изменяются при стрессе, физической нагрузке, при всех заболеваниях, под влиянием лечения различными препаратами. У детей раннего возраста имеется физиологический лимфоцитоз и связанный с ним отличающийся состав субпопуляций лимфоцитов.

Однако, как правило, динамика субпопуляций лимфоцитов в крови больных отражает тяжесть течения заболевания и по их составу можно осуществлять его прогнозирование.

При большинстве заболеваний снижается уровень CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов. Нередко при хронических воспалительных заболеваниях повышается уровень CD25⁺-Т-лимфоцитов, что указывает на их активацию. Снижение этой и увеличение HLA-DR субпопуляции указывает на благоприятную динамику процесса. При герпетических и других вирусных инфекциях снижается уровень Тх и Тс, а также количество лимфоцитов, возникает иммунодефицитный лимфоцитопенический синдром.

Уменьшение уровня Т-лимфоцитов и Тх отмечается и при бактериальных инфекциях уже потому, что нередко они возникают на фоне вирусных. Кроме того, Тх чувствительны к бактериальным токсинам в большей степени, чем В-лимфоциты. Уровень CD8⁺-киллеров может быть повышен.

На основании повышенного уровня активированных CD3⁺DR⁺-лимфоцитов более 5% и увеличения (>3200 кл/мкл) или снижение (<1200 клеток/мкл) делается прогноз развития герпетической инфекции (Симонова А.В., 2001).

Острое воспаление сопровождается следующим фенотипом лимфоцитов: CD3[↑], CD4⁺ или CD8[↑], CD4/CD8N или ↑, СВ25[↑], CD69[↑], CD16⁺ CD56⁺ N или ↓. При бактериальных инфекциях преобладает развитие гуморального ответа по Тх2 типа, однако у части лиц по Тх1 типа с ГЗТ. Подострое или затяжное воспаление с благоприятным течением характеризуется нормализацией показателей статуса.

Фенотип лимфоцитов связан с типом иммунной реакции: при гуморальном ответе с участием Тх 2 имеются активированные В-клетки, в лимфоидных органах и слизистых оболочках много плазматических клеток, а в крови – антитела разных изотипов. Причем при первичном ответе IgM, при вторичном – IgG (субклассы), а при аллергическом – IgE. В иммунный ответ с участием слизистых оболочек вовлекаются клетки местного иммунитета и отмечается синтез секреторных IgA-антител.

Клеточный ответ с преобладанием активности Тх 1 типа характеризуется появлением Т-киллеров, которыми могут быть CD8⁺-Т-лимфоциты и потомки CD4⁺-клеток.

По изменению фенотипа клеток и других показателей СИ можно прогнозировать течение патологического процесса.

Оценка показателей врожденного иммунитета

Характеристика системы гранулоцитов

1. Определяют количество лейкоцитов в крови и соотношение их видов (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты).
2. Оценивают *погложительную и переваривающую активность фагоцитов*: взвесь лейкоцитов или капле крови добавляют взвесь отмытой суточной культуры стафилококков. Готовят 3 пробы, инкубируют при 37[°]С 1-ю пробу 45 мин, 2-ю - 60 мин, 3-ю - 90 мин. Делают мазки, высушивают их, фиксируют этанолом и окрашивают по Романовскому.

Определяют фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Фагоцитарное число – это среднее количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците (норма 6-12).

Фагоцитарный индекс – это количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе (норма - 60-80%).

Оценка показателей через разные промежутки времени позволяет оценить динамику фагоцитоза. В норме через 90 мин фагоцитарный индекс должен быть ниже, чем через 45 мин и 60 мин, в связи с перевариванием микробов. При нарушении переваривания он не меняется.

Переваривание микробов можно оценивать путем посева лизатов лейкоцитов (после инкубации с микробами) на питательные среды и подсчета выросших колоний. Метод предполагает использование в качестве объекта фагоцитоза живых микроорганизмов. После инкубирования с микробами (см. выше) фагоциты осаждают центрифугированием, отмывают и лизируют. Их лизаты высевают на твердую питательную среду. Переваривающую активность фагоцитов оценивают по числу выросших колоний.

Переваривание кандид (киллинг): оценивают киллинг по % убитых клеток через 30 и 60 мин минут инкубации. Подсчитывают при световой микроскопии процент убитых фагоцитами, окрашенных синькой, дрожжевых клеток. В норме киллинг составляет 23-30%.

Метаболическую активность фагоцитов определяют после окраски их 0.25% раствором нитросинего тетразолия. В норме метахроматично (диффузно и в виде глыбок голубого цвета) окрашивается 15-18% нейтрофилов, при инфекциях их число увеличивается до 40% и более.

Показатели фагоцитов снижаются при соответствующих иммунодефицитах, а повышаются при благоприятном течении инфекции.

Другие методы:

- с помощью моноклональных антител определяют антигены дифференцировки, активации и адгезии (CD14, CD11, CD18, HLA-DR и др.)
- выявляют рецепторы к C3 компоненту комплемента, к иммуноглобулинам и др.
- оценивают спонтанную и направленную миграцию (хемотаксис).
- определяют способность секретировать цитокины (ИЛ-1, ФНО α и др.) и их уровень в крови.

Характеристика гуморальных факторов врожденного иммунитета

Факторы системы комплемента, β -лизины, интерфероны, маннансвязывающий белок, дефензины и белки острой фазы воспаления (СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид, α_2 -макроглобулин) служат первой линией защиты от патогенов и их недостаточность может быть причиной инфекции.

Снижение уровня комплемента может наблюдаться как вторичное состояние при инфекционных заболеваниях ЛОР-органов и бронхов. Рецидивирующую инфекцию дыхательных путей пневмококковой этиологии связывают с дефицитом C3 компонента комплемента.

Характеристика системы комплемента.

1. Определяют гемолитическую активность комплемента в реакции гемолиза с использованием гемолитической системы. Эта система состоит из эритроцитов барана, обработанных гемолитической сывороткой. Определение комплемента основано на способности продуктов его активации вызывать лизис эритроцитов, покрытых антителами. По степени гемолиза судят о гемолитической активности комплемента.

В качестве единицы измерения комплемента используется гемолитическая единица (CH50) – количество комплемента, вызывающее 50%-ный лизис 3% суспензии сенсibilизированных антителами эритроцитов при температуре 37 $^{\circ}$ C в течение 45 мин. Титрование комплемента сводится к определению количества CH50 гемолитических единиц в конкретном объеме сыворотки. Для этого к различным дозам сыворотки прибавляют стандартное количество сенсibilизированных эритроцитов. Затем, используя шкалу лизиса эритроцитов дистиллированной водой, находят количество CH50 единиц.

Степень гемолиза при титровании комплемента можно определять фотометрическими методами (с помощью спектрофотометра, фотоколориметра, нефелометра) или же визуально путем сравнения интенсивности гемолиза в опытных пробирках со стандартной шкалой лизированных эритроцитов.

2. Выявляют продукты активации C4a, C3a, C5a и др.

3. Оценивают методом ИФА количество компонентов комплемента; норма в сыворотке крови в мг/л: C1q-190, C1s-120, C2-30, C4-430, C3-1300, C5-75, C6-60, C7-55, C8-60, C9-160, пропердин-25, фактор В-240, C1-ингибитор-180.

4. С помощью антител против C1q, меченных флюоресцеином, выявляют отложения комплемента с иммунными комплексами в биоптатах тканей.

5. Определяют комплементсвязывающие рецепторы на лейкоцитах (CR1, CR2, CR3).

Характеристика системы тромбоцитов

1. Подсчитывают абсолютное количество в крови (180-300 тыс. в 1 мм 3)
2. Оценивают способность к агрегации под влиянием неспецифических факторов (адреналин) и антигенов (выявляют адсорбированные на тромбоцитах антитела)
3. Ставят тромбоцитопенический тест (после введения аллергенов в сенсibilизированный организм уровень тромбоцитов падает)
4. Выявляют медиаторы, выделяемые тромбоцитами
5. Выявляют антитромбоцитарные аутоантитела (в реакции агглютинации и иммунофлюоресценции) при АЗ

Оценка цитокинового статуса

Цитокины продуцируются активированными клетками и осуществляют эндогенную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев системы иммунитета, воспаления и межсистемных взаимодействий.

По биологической активности все цитокины разделяют на 3 группы:

- регуляторы воспалительных процессов: IL-8, PF-4 (тромбоцитарный фактор), MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления), MCP-1 (макрофагальный хемотаксический фактор), PD-GF (тромбоцитарный ростовой фактор), IL-1, IL-1ra (реактивный аналог IL-1), IL-6, TNF- α , CSF (G, M, GM), TGF- β – трансформирующий ростовой фактор β .
- регуляторы антиген-специфического иммунного ответа: IL-2, INF- γ , IL-12, TGF- β , IL-10.
- регуляторы «гуморального» антиген специфического иммунного ответа: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, INF- γ , TGF- β .

IL-1 представляет собой систему из трех молекул: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1) и двух рецепторов IL-1R1 и IL-1RII. Он играет одну из центральных ролей в воспалительной реакции, в ответе на бактериальную инфекцию и тканевые повреждения, вызванные ультрафиолетовым излучением. Стимулирует продукцию АКГТ, простагландинов, усиливает продукцию IL-2 Т-лимфоцитами, пролиферацию В-лимфоцитов, секрецию антител и экспрессию мембранного иммуноглобулинового рецептора.

В плазме или сыворотке крови в норме содержание IL-1 – 0,5 пг/мл. В супернатанте активированных моноцитов – 1-10 пг/мл.

Повышение уровня IL-1 до 200 пг/мл наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая септический шок, воспалительное поражение кишечника, ревматоидный артрит, диабет 1 типа.

IL-2 участвует в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов; повышает литическую активность НК-клеток, а также индуцирует клетки системы ЛАК (лимфокинактированные киллеры); усиливает секрецию IFN γ Т-лимфоцитами. Угнетение функций иммунокомпетентных клеток также может быть связано с понижением экспрессии рецептора к IL-2 или экспрессией только низкоаффинных рецепторов IL-2.

Увеличение уровня растворимого рецептора IL-2 (P 55) – диагностический признак гиперпролиферации лимфоцитов (лейкозы, аутоиммунные заболевания, СПИД и др.). СПИД в более позднем периоде сопровождается отсутствием продукции IL-2. У больных СПИДом понижена способность экспрессировать IL-2 рецепторы (IL-2 R) и проявлять активность ЕК-клеток.

Снижена продукция IL-2 лимфоцитами больных, перенесших обширные операции, ожоги и тяжелые инфекции, у недоношенных новорожденных, при старении, при многих инфекционных заболеваниях, при ряде заболеваний печени, при лимфогранулематозе, при синдроме Сезари и у больных после химио-, лучевой и кортикостероидной терапии. Усилена продукция IL-2 при периферических Т-клеточных лимфомах. Уровень растворимого IL-2 рецептора тоже сильно повышен при Т-лейкозе, вызванном HTLV-1 (до 100000 ед/мл). Такое же увеличение растворимого рецептора IL-2 отмечают при не-Ходжкинской лимфоме у детей.

IL-4 продуцируется Т-клетками (Th2) и является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG.

IL-6 способствует созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки.

TNF- α (фактор некроза опухолей) продуцируют клетки моноцитарно-макрофагальной системы под воздействием бактериальных эндотоксинов.

Концентрация циркулирующего TNF α обычно очень низка (<5 пг/мл), однако она резко возрастает (максимум за 90 минут) после введения липополисахаридов и возвращается к норме в течение 4-х часов. Высокие уровни TNF α (>300 пг/мл) обнаруживают во время септического шока. Сохранение высоких уровней указывает на возможность осложнений.

Уровни TNF- α и IL-6 повышены при СПИДе; при различных атопических реакциях. В синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом его уровень TNF- α достигает 100000 U/мл.

Опportunистические инфекции у больных СПИДом приводят к дополнительной продукции TNF α и IL-1 и это вызывает размножение клеток, содержащих вирус иммунодефицита (ВИЧ).

IL-8 продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом TNF и IL-1, активирует нейтрофилы, другие гранулярные лейкоциты, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления.

Уровень IL-8 повышается при хронических и острых воспалительных заболеваниях и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов при ревматоидном артрите; с синдромом респираторной дисфункции у взрослых; с язвенным колитом.

Интерфероны (IFN) обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. *Интерфероновый статус* в норме включает определение сывороточных интерферонов и интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов (Ершов Ф.И. и др., 1989). Последняя снижается при вирусных и других заболеваниях и нередко служит причиной иммунодефицита. Уровни интерферонов определяют иммуноферментным методом или вирусологическим по подавлению цитопатогенного действия тест-вируса (вируса везикулярного стоматита и др.). В норме последним тестом в сыворотке крови интерферон не выявляется или имеется его фоновые значения (3 ед/мл). Лейкоциты доноров после стимуляции выделяют 32-128 ед/мл интерферона, у некоторых его продукция снижена (<16 ед/мл).

IFN γ обладает большим спектром противовирусного, противопаразитарного и противоопухолевого действия, а также многочисленными иммуномодулирующими эффектами, включая стимуляцию экспрессии антигенов тканевой совместимости классов I и II.

Снижение продукции IFN γ установлено при синдроме Сезари, остром лимфобластном лейкозе, неходжкинских лимфомах, хроническом лимфолейкозе, а также в плазме при тяжелой цитомегаловирусной инфекции, при болезнях центральной нервной системы, рассеянном склерозе.

Активность IFN γ в 10-300 раз выше, чем активность IFN α и IFN β .

Продукцию цитокинов необходимо оценивать как в сыворотке крови, так и секрецию их лейкоцитами (табл. 8.4). В норме в сыворотке крови цитокины не должны определяться. Выявление цитокинов в сыворотке крови может указывать на воспаление (в случае с провоспалительными цитокинами – TNF- α , IL-1 β , -6, -8), или на массивное поступление антигена (в случае с IL-1 β , -6, -8, -2, -4, INF- α , TNF- α). Наличие спонтанной продукции цитокинов мононуклеарами *in vitro* может говорить о преактивации клеток иммунной системы антигеном.

Ответ на индуктор *in vitro* отражает способность лимфоцитов/моноцитов отвечать *in vivo* на антигенную стимуляцию. Для этого к свежей гепаринизированной крови добавляют растворы индукторов синтеза цитокинов – фитогемагглютинаина для стимуляции продукции IL-2, IL-4, IL-6 и ЛПС или содержащий его препарат (продигиозан и др.) для индукции синтеза IL-1, TNF- α , IL-8, INF- α . Культивирование проводят в CO $_2$ -инкубаторе в течение 24 часов, после чего осторожно отбирают супернатанты и исследуют на наличие цитокинов.

Уровни цитокинов в норме

Цитокины	Продукция цитокинов мононуклеарами		Концентрации в сыворотке крови
	спонтанная	индуцированная	
INF- α (pg/ml)	30-50	1000-5000	0-50
IL-1 β (pg/ml)	30-50	1000-5000	0-50
IL-2 (U/ml)	0-0,5	10-25	
IL-4 (pg/ml)	30-50	1000-5000	0-50
IL-6 (pg/ml)	30-50	1000-3000	0-50
IL-8 (pg/ml)	30-100	1000-5000	0-50
TNF- α (pg/ml)	30-50	500-3000	0-50

Фирмы предлагают широкий выбор иммуноферментных наборов для определения цитокинов. Наборы позволяют провести определение общей фракции каждого из цитокинов или свободной его фракции. Под определением общей фракции подразумевается определение уровня нативной и рекомбинантной форм цитокина, при этом проводится измерение уровня цитокина в присутствии рецепторов, аутоантител, связывающих белков. Общим для всех наборов является чувствительность – 0,195 нг/мл для определения общей фракции и менее 1 пг/мл для определения свободной фракции, диапазон стандартов 0-200 нг/мл, время инкубации – 240 минут.

Корректно определить уровень цитокинов, используя «сэндвич»-анализ, возможно только после того, как образцы будут предварительно слегка подвергнуты нагреванию, для освобождения цитокинов от «маскирующих» их молекул.

Тест-системы, работающие по конкурентному методу, позволяют проводить определение общих (как свободных, так и связанных) форм цитокинов вместе. Тест-системы для определения общих цитокинов определяют уровень цитокинов в нг/мл.

Фирма BioErgonomics (США) разработала многофункциональный флюориметрический метод определения внутриклеточных цитокинов, экспрессии рецепторов к цитокинам и количественного определения секретируемых цитокинов активированными *in vitro* Т-клетками.

Наборы QuantiFlow являются полностью готовыми к работе системами для определения методом проточной цитометрии секретируемых цитокинов в биологических жидкостях (плазма, сыворотка) с высокой специфичностью и чувствительностью. Диапазон определяемых концентраций составляет от 0,5 нг/мл. Время анализа: 90 минут при определении интерлейкинов в культуре клеток и 3 часа при работе с сывороткой и плазмой.

Наборы включают в себя: покрытые антителами парамагнитные частицы для связывания цитокинов; моноклональные антитела, конъюгированные с PE или CY5/PE; полный набор стандартов цитокинов.

Определение цитокинов в клинике имеет указанные определенные показания при небольшом круге патологии для уточнения иммунологического диагноза и прогноза иммунокорректирующей терапии. В научной работе оно позволяет сделать углубленные исследования, выяснить вариант патологии, определить механизмы действия иммунокорректирующих препаратов.

Анализ результатов оценки иммунного статуса

Следует учитывать, что, несмотря на необходимость ОИС, особенно для выявления иммунодефицитов, достоверность, информативность и другие качественные признаки используемых методов невысоки, а при неправильном применении могут быть сведены к нулю (Петров Р. В. и др., 1984; Новиков Д. К., 1987). Показатели ИС существенно различаются; даже у доноров имеются значительные их колебания в зависимости от времени суток, сезона, воздействий окружающей среды, особенностей экологической обстановки, в данном регионе (Михайленко А. А. и др., 1986). Временные, сезонные и другие флуктуации показателей СИ диктуют необходимость проведения повторной ОИС в динамике, чтобы дифференцировать иммунодефицит от транзиторных иммуномодуляций. Однократный отрицательный или положительный анализ показателя не гарантирует точность его характеристики. Эти колебания показателей ИС объясняются мобильностью системы иммунитета, ее высокой реактивностью на различные раздражители. Возникающие сдвиги компенсируются изменениями в других звеньях иммунитета.

Для объяснения взаимосвязей существующих в СИ Р.В. Петров (1983) предложил концепцию «мобилей», по которой СИ представляется как совокупность компонентов, объединенных в единое целое разнообразными по направлению и силе связями. Поэтому состояние нормы может возникать при неодинаковых показателях, характеризующих различные звенья СИ. Если сдвиг показателя компенсирован – остается норма, если декомпенсирован – возникает патология.

Были предприняты попытки оценивать взаимосвязи между звеньями СИ при ИД путем математических расчетов. Широко использовались методы корреляционного и регрессионного анализа.

В результате анализа большого числа иммунологических исследований, проведенных у больных с различными заболеваниями, нами (Новиков Д. К., 1986, 1987) установлено, что гетерогенность величин показателей иммунного статуса отражает неоднородность структуры данного заболевания и его варианты, а модуляции иммунного статуса под влиянием лечения – эффективность последнего. Наиболее полная и точная информация об иммунологических «образах» вариантов заболевания получается при одновременной характеристике фенотипа клеток иммунной системы и их функциональной активности. На основании соотношения количественных

показателей популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и нейтрофилов могут быть составлены формулы фенотипов этих клеток, отражающие клинические стадии, тяжесть заболеваний и эффективность лечения.

Эмпирически найдены важные соотношения между различными показателями СИ. В клинике используется оценка соотношений между лейкоцитами формулы крови и между показателями СИ. Соотношения следующих показателей большие или меньшие нормы значимы при большинстве видов иммунопатологии: Тх/Тс; Та/Тоб; Тоб/Вlg; количества иммуноглобулинов сыворотки крови: IgG:IgM:IgA:IgE. Все эти величины соотношений лучше характеризуют показатели и оценивают между ними связь.

Для оценки активности процесса и дифференциальной диагностики заболеваний на основе характеристики иммунологического дисбаланса необходим поиск взаимосвязи между изменениями различных показателей и звеньев СИ в целом, а не только ее отдельными показателями. С этой целью нами разработана методика определения диагностических коэффициентов (Новиков Д. К., 1987), представляющих собой относительные величины количественных соотношений между показателями СИ, наиболее и достоверно изменяющимися при данном заболевании или его вариантах.

Последовательность определения диагностических коэффициентов следующая:

1. Вычисляют в процентах коэффициенты изменений нормы (КИН) показателей Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов, статистически достоверно отличающиеся (t-критерий) от нее:

$$\text{КИН} = \frac{\text{показатель при болезни}}{\text{показатель нормы}} \times 100$$

2. Строят плоскостную диаграмму («иммунологический образ – феноко-пию болезни»), на которой по секторам, отдельно для Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, откладывают величины КИН по сравнению с нормой, представленной кругом (рис. 8.2). Находят те КИН, которые наиболее и достоверно (уровень значимости более 95%) характеризуют «образ» данной болезни или его варианта.

3. Вычисляют коэффициенты взаимосвязи (КВ) между наиболее измененными КИН отдельно для Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов и др. Например,

$$\text{КВТ}_1 = \frac{\text{КИН} - \text{Тх}}{\text{КИН} - \text{Тц}}; \quad \text{КВТ}_2 = \frac{\text{КИН} - \text{Тх}}{\text{КИН} - \text{Тт}}$$

и т.д., где Тх – хелперные Т-лимфоциты, Тц – цитотоксические, Тт – «тотальные». Аналогично вычисляют КВ для В-лимфоцитов и нейтрофилов, несущих различные маркеры и рецепторы. Находят КВ, наиболее отражающие изменения внутри указанных систем лейкоцитов.

4. Определяют диагностические коэффициенты (ДК) на основании соотношений КВ, характеризующих различные subsystemы иммунитета (Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и др.).

$$\text{ДК} = \frac{\text{КВ} - \text{Т} - \text{лимфоцитов}}{\text{КВ} - \text{В} - \text{лимфоцитов}} \quad \frac{\text{КВ} - \text{Т} - \text{лимфоцитов}}{\text{КВ} - \text{нейтрофилов}}$$

В качестве ДК используют те соотношения КВ между subsystemами иммунитета, которые дают максимум достоверных различий между сравниваемыми вариантами заболеваний или разными болезнями. Так, при сравнении разной степени активности ревматоидного артрита (РА), полученным в нашей лаборатории (Новиков Д.К., 1987), был вычислен следующий диагностический коэффициент:

$$\text{ДК (РА)} = \frac{\text{КВ/КИН ВlgA} : \text{КИН ВЭМ}}{\text{КВ/КИН Тт} : \text{КИН Та}}$$

который при 1-й степени активности РА равен 3,6; при 2-й – 4,1; при 3-й – 5,9, тогда как при деформирующем остеоартрозе он составляет 1,6. Этот ДК был определен на основании анализа 36 различных коэффициентов. Следовательно, для иммунологического отличия РА от деформирующего остеоартроза и для характеристики степени активности РА достаточно определять 4 исходных показателя: уровень Тт, Та, В и ВЭМ -лимфоцитов (связывающих эритроциты мыши) и вычислить ДК.

Определение ДК для каждой болезни позволяет резко ограничить необходимость оценки ИС по всем показателям, однажды уже определенным. Достаточно определение только величин, характеризующих ДК данной болезни или ее стадии.

Аналогично производят расчеты, используя не только показатели крови, но и величины местного клеточного и гуморального (иммуноглобулины и др.) иммунитета. Анализируют слюну, мокроту, лаважную жидкость бронхов, смывы и отпечатки (биопсии) слизистых оболочек ротовой полости, желудка, кишечника, копрофильтраты, отделяемое слизистой оболочки влагалища и пр. Например, соотношение Т4/Т8 в бронхоальвеолярной жидкости больных междолевыми пневмониями зависело от курения: у курящих – 0,9, а у некурящих – 1,9. У больных активным саркоидозом это соотношение оказалось выше (7,8), чем неактивным (2,0). Значительно меняются соотношения между иммуноглобулинами. Отношения количества IgA к IgG и IgM в норме в слюне примерно составляет 10:3:0, причем, IgG выявляется у 33% обследованных, а IgM – очень редко.

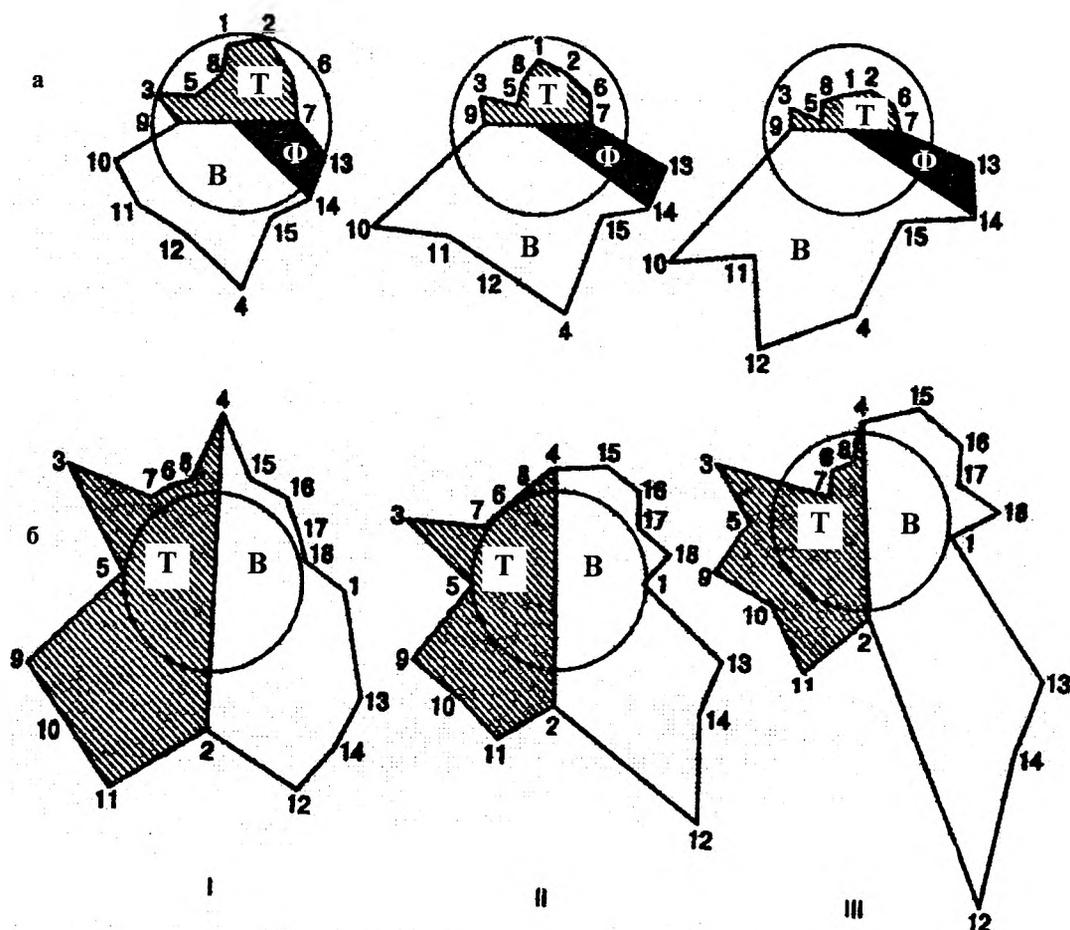


Рис. 8.2. Иммунологическая карта ревматоидного артрита по данным показателей иммунологического статуса у больных с I-III степенью активности процесса (I, II, III): а – относительные величины, заштрихованы зоны показателей Т-лимфоцитов (▨) и фагоцитов (■), незаштрихованные зоны – показатели В-лимфоцитов; б – коэффициенты соотношений величин Т- и В-лимфоцитов

Специфические показатели иммунного статуса и методы их определения

Антигенспецифические методы широко используются для диагностики инфекций, аутоиммунных и аллергических заболеваний, патологии репродукции, реакций отторжения трансплантантов, опухолей.

Для оценки специфических показателей используют 3 группы методов:

1) Методы определения антител различных классов (G, M, A, E, D) к определенным антигенам. Эти методы используются при оценке типа динамики иммунного ответа и позволяют выявить дефицит секреции антител какого-либо определенного класса или субклассов иммуноглобулинов. При рецидивирующих заболеваниях органов дыхания наиболее часто определяются дефициты IgG₁, IgG₃, IgA и sIgA- антител к пневмококку, гемофильной палочке и ряду других микроорганизмов.

2) Методы выявления иммунных Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к определенному антигену, позволяют оценить сенсибилизацию к ним организма. Кожные пробы к PPD позволяют оценить замедленную гиперчувствительность к микобактериям туберкулеза. В клеточных тестах (бласттрансформации, угнетения миграции, стимуляции секреции цитокинов) можно оценить наличие иммунных лимфоцитов к данному антигену.

3) Методы обнаружения инфекционных и неинфекционных антигенов, подтверждающих этиологию заболевания.

Иммунодиагностика патологии и аномальный иммунный ответ

Специфическая иммунодиагностика основана на классическом выявлении иммунной реакции, особенно ее вторичного ответа: по наличию *антител класса G* против какого-то антигена, хотя первичный ответ в типичной ситуации сопровождаются антителами *класса M* и их определение может иметь большее диагностическое значение. Часть антител связывается антигеном, образуя иммунные комплексы. Другая – сорбируется лейкоцитами - лимфоцитами, гранулоцитами, моноцитами-макрофагами, тромбоцитами и, по-видимому, эндотелием сосудов. Даже при *нормальном* иммунном ответе выявляются лишь *свободные* антитела и в основном класса G – субклассы G₁, G₂, реже G₃ и G₄.

Патологический, аномальный иммунный ответ встречается примерно у 10% индивидов. Его патологичность и аномальность может выражаться в следующем:

- агаммаглобулинемия – дефицит синтеза всех иммуноглобулинов
- дефицит синтеза G1, G2 и, как следствие компенсации, - появление антител IgM, IgA, не определяемых в тех тестах, которые используются для выявления IgG, например, ИФА
- дефицит синтеза IgM
- гиперпродукция IgE – как следствие аллергического аномального ответа
- синтез «неполных» антител, не выявляемых в том или ином тесте
- наличие *антииммуноглобулинов*, препятствующих определению антител
- низко- и высокодозовая толерантность к антигену и подавление ответа – анергия
- диссоциация иммунного ответа – угнетение синтеза антител на фоне гиперактивности иммунных Т-лимфоцитов
- супрессия иммунного ответа из-за активации специфических супрессоров
- дефицит соответствующих хелперов
- другие причины, ведущие к недостатку антител к данному антигену

Во всех перечисленных ситуациях аномального иммунного ответа можно не выявить антитела к конкретному антигену и сделать вывод о его отсутствии. Между тем, ситуации при этом наиболее тяжелые, патологические. Следовательно, иммунодиагностика, ориентированная на однократное определение узкого спектра антител одного изотипа только в сыворотке крови и только одним серологическим тестом заведомо не позволяет определить наиболее *аномальный иммунный ответ* в наиболее драматических ситуациях.

Аллергические и инфекционные заболевания четко связаны с участием в иммунном процессе конкретных, облигатных аллергенов и инфектов, т.е. являются антигенспецифическими, тогда как иммунодефициты в этом отношении являются преимущественно антигеннеспецифическими. Основа иммунодефицита – угнетение или полное недоразвитие какого-либо звена СИ, чем и объясняется недостаточность защиты и развитие инфекций, вызываемых различными условно-патогенными микроорганизмами. Правда, при любой форме ИД могут встречаться наиболее распространенные виды возбудителей, однако в целом характерно их разнообразие. Диагностика базируется на оценке иммунного статуса по многим показателям СИ.

Серологические реакции выявления антигенов и антител

Данная группа иммунологических реакций оказалась исключительно удобной, как для исследования любых сложных смесей антигенов, так и для обнаружения антител к ним. Первоначально эти реакции были использованы для диагностики инфекционных болезней. Высокая чувствительность и специфичность серологических реакций обусловили их широкое применение в биологии и медицине.

Краткий перечень наиболее часто используемых методик, а также диапазон их чувствительности, приведены в таблице 8.5.

Таблица 8.5

Основные серологические реакции, используемые в иммунологии

Методы	Чувствительность, г/мл
Реакция преципитации	$10^{-4} - 10^{-6}$
Реакция агглютинации	$10^{-6} - 10^{-7}$
Реакция связывания комплемента	10^{-6}
Реакция пассивной гемагглютинации	$10^{-7} - 10^{-9}$
Метод иммунной флюоресценции	10^{-7}
Реакция коагглютинации	$10^{-8} - 10^{-9}$
Встречный иммуноэлектрофорез	$10^{-6} - 10^{-7}$
Иммуноферментный и радиоиммунный анализ	10^{-9} и менее
Вестерн-блотинг	$10^{-7} - 10^{-9}$

Эти реакции можно охарактеризовать как процесс взаимодействия антигенов с антителами, протекающий *in vitro* и имеющий ряд особенностей: потребность в электролитах, обратимость, двухфазность. Оптимальное специфическое взаимодействие антител с антигеном происходит в изотоническом растворе с рН, близким к нейтральному при $t - 37^{\circ}\text{C}$. Связь между антигеном и антителом в образовавшемся комплексе прочная, но обратимая. Комплексы антиген-антитело могут диссоциировать на составные компоненты без изменения свойств. Диссоциация усиливается при снижении рН до 2-3 и повышении рН до 9.0 и более.

Реакции протекают в две фазы:

- 1) *специфическая* – фаза взаимодействия, в которой происходит комплементарное соединение активных центров антител и эпитопов антигена; обычно эта фаза длится несколько секунд или минут;
- 2) *неспецифическая* – фаза проявления, характеризуется внешними признаками образования иммунных комплексов; может развиваться от нескольких минут до нескольких часов (в среднем – 30 мин).

Реакции антиген-антитело в системе *in vitro* может сопровождаться возникновением нескольких феноменов – *агглютинации, преципитации, лизиса*. Внешние проявления реакции зависят от физико-химических свойств антигена (размеры частиц, физическое состояние), класса и вида антител (полные и неполные), а также условий опыта (консистенция среды, концентрация солей, рН, температура).

Поливалентность антигенов и антител обеспечивает возникновение видимых невооруженным глазом агрегатов. Это происходит в соответствии с теорией образования сетей, согласно которой к образовавшемуся комплексу антиген-антитело последовательно присоединяются другие молекулы антител и антигена, реагируя со свободными детерминантами и антидетерминантами. В результате формируются сетевые – решетчатые структуры, которые превращаются в агрегаты, выпадающие в осадок. Характер и выраженность реакции зависят от количественного соотношения антигенов и антител. Наиболее интенсивно реакции проявляются в том случае, если реагенты находятся в эквивалентном соотношении.

Агрегаты, способные выпадать в осадок, образуются при соединении антигенов с полными антителами. Неполные антитела (моновалентные) не вызывают образования сетевых структур и крупных агрегатов. Для выявления таких антител используют специальные методы, основанные на использовании антииммуноглобулинов (см. реакцию Кумбса).

Серологические реакции, благодаря высокой специфичности и чувствительности, применяют для выявления и количественного определения антигенов и антител. Количество иммунореагентов в реакциях выражают *титром* - максимальным разведением сыворотки или антигена, при котором еще наблюдается реакция.

В серологических реакциях обычно решаются две задачи: 1) с помощью известной антисыворотки в биологических жидкостях выявляют антиген; 2) с помощью известного антигена в сыворотке крови определяют антитела.

Для выявления неизвестного антигена (микроорганизма, белка и др.) используют *диагностические иммунные антисыворотки*, которые получают путем многократной иммунизации лабораторных животных соответствующими антигенами.

Обнаружение антител проводят с использованием специальных *антигенов - иммунодиагностикумов*. Часто это взвесь известных убитых (инактивированных) микроорганизмов. При выделении из клеток различных антигенов используют методы разрушения, экстракции, обработку ферментами и различными детергентами, центрифугирование.

Реакции агглютинации

В этих реакциях принимают участие антигены в виде частиц (микробные клетки, эритроциты и другие корпускулярные антигены), которые склеиваются антителами и выпадают в осадок.

В зависимости от вида используемого иммунодиагностикума различают реакцию микробной агглютинации, гемагглютинации, латекс-агглютинации, коагглютинации и т.д.

Для диагностики инфекционных заболеваний реакцию агглютинации проводят в двух вариантах: определяют вид выделенного от больного микроба-возбудителя с помощью диагностической агглютинирующей сыворотки (*серологическая идентификация микроба*) и выявляют антитела в сыворотке больного, используя стандартный микробный диагностикум (*серодиагностика заболевания, постановка серологического диагноза*).

Реакция прямой агглютинации микробов (РА). В этой реакции антитела (агглютинины) непосредственно агглютинируют корпускулярные антигены (агглютиногены). Обычно они представлены взвесью инактивированных микроорганизмов (реакция микробной агглютинации). По характеру образующегося агглютината различают зернистую и хлопьевидную агглютинацию. Зернистая агглютинация происходит при склеивании микробов, содержащих О-антиген. Бактерии, имеющие жгутики (Н-антиген), агглютинируются с образованием крупных хлопьев.

Для определения вида микроорганизмов используют *стандартные диагностические агглютинирующие сыворотки*. Их получают гипериммунизацией лабораторных животных взвесью бактерий. *Титром* такой сыворотки является ее наибольшее разведение, при котором наблюдается отчетливая агглютинация соответствующего антигена. Однако из-за сложности антигенной структуры бактерий, агглютинирующие сыворотки содержат антитела не только к видоспецифическим, но и к групповым антигенам и могут давать групповую агглютинацию с родственными видами бактерий. Титры антител к видоспецифическим антигенам в сыворотке всегда выше, чем к групповым. Для удаления группоспецифических антител в сыворотку последовательно добавляют микроорганизмы, в состав которых входят групповые антигены (метод Кастеллани). Таким методом получают адсорбированные сыворотки, которые содержат антитела к определенному виду микроба.

Методы реакции агглютинации. Наиболее распространены пластинчатая (ориентировочная) и развернутая РА. Пластинчатую РА ставят на стекле. В этой реакции используют сыворотки с небольшим разведением или неразведенные. Используют ее как ускоренный метод обнаружения антител или идентификации микроорганизмов. На стекло наносят каплю сыворотки, в которую петлей вносят неизвестную культуру бактерий, перемешивают и через 2-3 минуты наблюдают появление мелкозернистой или хлопьевидной агглютинации. Для контроля используют каплю физиологического раствора, в которой после внесения бактерий наблюдается помутнение. При использовании неадсорбированных сывороток реакция на стекле имеет только ориентировочное значение.

Развернутую РА проводят в пробирках или лунках планшет. При этом диагностическую сыворотку разводят до титра и вносят одинаковые количества антигена. При положительном результате на дне пробирки образуется рыхлый осадок в виде "зонтика", при отрицательном - осадок в виде "пуговицы". Поскольку титры группоспецифических антител в сыворотке значительно ниже, чем титр видоспецифических, групповые реакции наблюдаются лишь в небольших разведениях сыворотки. Если агглютинация происходит до титра или до половины титра сыворотки, она является видоспецифической.

Для определения антител в сыворотке больного (*серологический диагноз*) используют стандартный микробный диагностикум, содержащий взвесь известных микробов или их антигенов. В этом случае также можно ставить пластинчатую и развернутую РА.

Реакция прямой агглютинации клеток. Для определения групп крови используют стандартные сыворотки крови доноров, содержащие известные анти-А или анти-В антитела. Реакции ставят на стекле или пластинках. При наличии на эритроцитах А (2-я группа крови), В (3-я группа крови) или обоих антигенов (4-я группа крови) соответствующие антисыворотки агглютинируют эритроциты. Применяется также проба на совместимость крови, когда капли крови донора и реципиента смешивают и оценивают агглютинацию.

В клиниках применяют реакции агглютинации лейкоцитов, тромбоцитов и других клеток для выявления аутоантител, а также для определения антигенов на этих клетках.

Реакция непрямой (пассивной) агглютинации (рис. 8.3). Для получения феномена агглютинации антиген предварительно адсорбируют на корпускулярном носителе, которым служат инертные частицы (латекс, целлюлоза, полистирол, оксид бария и др.) или клетки (эритроциты барана, I(0)-группы крови человека).

В реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в качестве носителя используют эритроциты. Нагруженные антигеном эритроциты склеиваются в присутствии специфических антител к данному антигену и выпадают в осадок. Сенсибилизированные антигеном эритроциты используют в РПГА как эритроцитарный антигенный диагностикум для обнаружения антител (серодиагностика, установление серологического диагноза). Если нагрузить эритроциты антителами, то их можно применять для выявления антигенов.

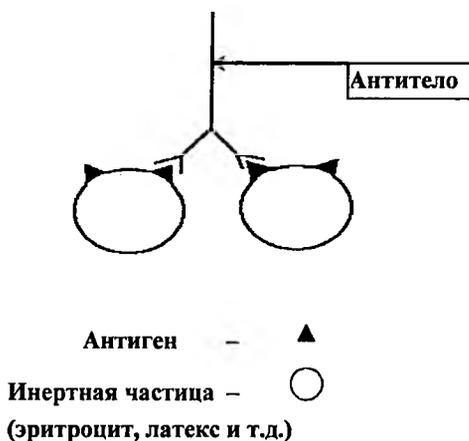


Рис. 8.3. Реакция пассивной агглютинации

Прямая и непрякая антииммуноглобулиновые реакции Кумбса (рис. 8.4) Используются для выявления "неполных" (неагглютинирующих) антител, которые образуются при различных заболеваниях: резус-конflikте, аутоиммунных заболеваниях, некоторых инфекциях. Для постановки этих реакций необходима антиглобулиновая сыворотка, которую получают путем иммунизации кролика иммуноглобулинами человека. Такая сыворотка содержит полные (бивалентные) антитела-антииммуноглобулины.

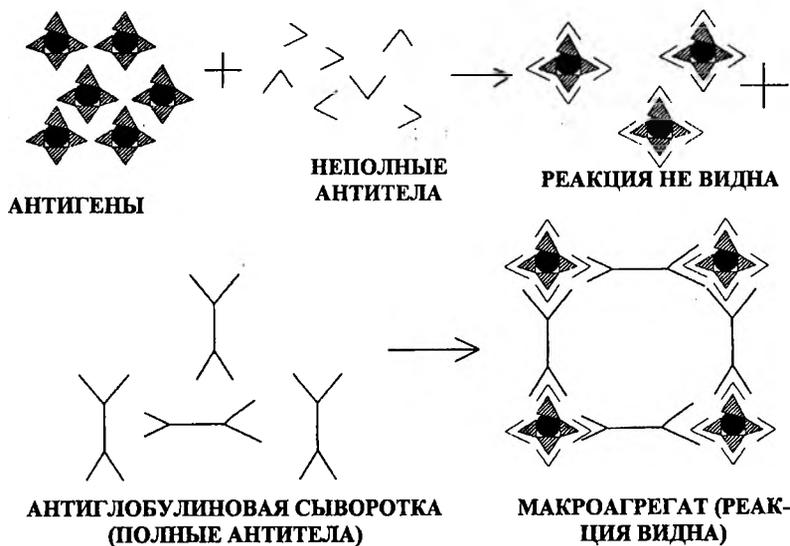


Рис. 8.4. Реакция Кумбса

Прямая реакция: к отмытым эритроцитам крови больного добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку. Если на эритроцитах есть неполные антитела (иммуноглобулины), что наблюдается при гемолитической анемии, резус-конflikте (эритроциты пуповинной крови новорожденного), то они агглютинируются.

Непрямая реакция выявляет свободные антиэритроцитарные антитела в сыворотке крови больного. К этой сыворотке добавляют отмытые эритроциты донора 0(I) группы крови. Смесь инкубируют при 37°C в течение

ние 30 минут и отмывают эритроциты. Затем к ним добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку. Если в сыворотке больного были неполные антиэритроцитарные антитела, то наступит агглютинация.

Реакции преципитации

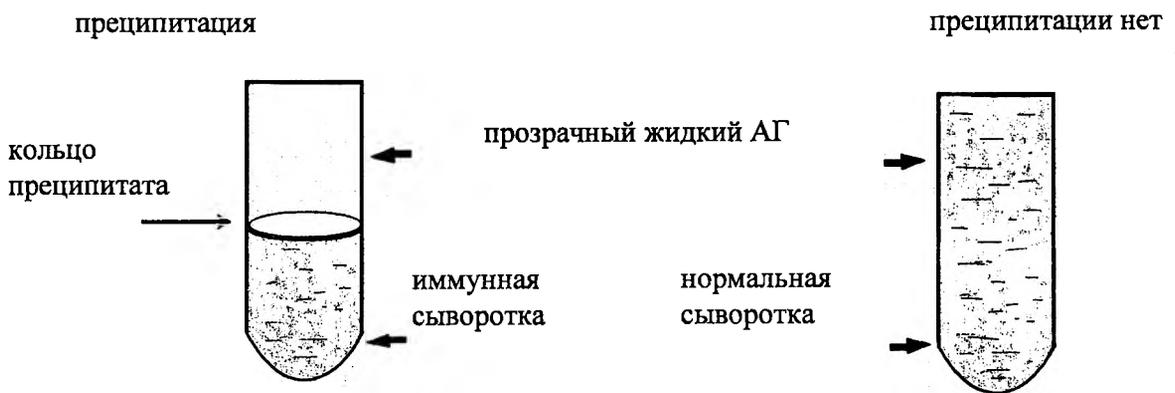
В основе реакций преципитации лежит образование и выпадение в осадок комплексов антиген-антитело. В реакции участвуют растворимые антигены – преципитиногены (продукты микроорганизмов, тканей, химические вещества и лекарства). Антитела (преципитины), соединяясь с растворимыми антигенами, вызывают их агрегацию, что проявляется в помутнении прозрачных жидкостей или выпадении осадка (преципитата). Диагностические преципитирующие сыворотки выпускают с высоким титром антител. Их получают путем иммунизации лабораторных животных соответствующим антигеном. Титром преципитирующей сыворотки является минимальное количество антигена, которое данная сыворотка может преципитировать.

Иммунодиффузия в геле лежит в основе реакции преципитации по Манчини, которая используется для определения классов иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Реакции преципитации используются для: определения антигенов бактерий, тканей человека и животных; диагностики некоторых инфекционных заболеваний; определения видовой принадлежности белка в судебной медицине; выявления примесей в мясных, рыбных, мучных изделиях в санитарной практике.

Реакцию преципитации можно проводить в жидкой и плотной среде – (в агаре или геле, рис. 8.5).

Кольцепреципитация



Обнаружение и титрование антител



Рис. 8.5. Реакции преципитации

Реакция преципитации в жидкой среде (кольцепреципитация)

Реакцию ставят в узких пробирках, куда вносят преципитирующую антисыворотку, а сверху осторожно настилают прозрачный раствор антигена. При положительной реакции через несколько минут на границе соприкосновения двух жидкостей появится кольцо преципитации. При малых количествах реагентов реакцию можно проводить в капиллярах (микропреципитация).

Реакция преципитации в агаре

Сущность реакции в том, что антигены и антитела, помещенные в разные лунки в агаре, диффундируют навстречу друг другу и при взаимодействии образуют комплекс, который осаждается в виде линии преципитации.

Двойная радиальная иммунодиффузия по Оухтерлони.

Реакцию проводят на пластинках с агаровым гелем. Растворы антигена и антисыворотки помещают в лунки, вырезанные на некотором расстоянии друг от друга. Иммунореагенты диффундируют в геле, при встрече образуют комплексы, которые осаждаются в виде линий преципитации. Этот метод позволяет исследовать сразу несколько образцов иммунореагентов. Например, вокруг лунки с антисывороткой можно разместить несколько лунок с растворами разных антигенов или наоборот (см. рис. 8.5).

Метод определения токсигенности микробов в реакции преципитации

Принцип иммунодиффузии в геле положен в основу метода, который применяется для изучения токсигенности (способности вырабатывать токсин) бактерий. Например, для обнаружения дифтерийного токсина на чашку Петри с агаром посередине накладывают полоску фильтровальной бумаги, пропитанную антитоксической сывороткой. Рядом засевают исследуемые культуры бактерий. Если они выделяют токсин, то при взаимодействии с антитоксинами между колониями и полоской бумаги образуются линии преципитации.

Реакция связывания комплемента (РСК)

В РСК помимо антигена и антител принимает участие третий компонент – комплемент, который способен связываться с комплексом антиген-антитело (рис. 8.6). РСК позволяет выявлять антигены при наличии к ним антисывороток или антитела с помощью антигенов-диагностикумов.

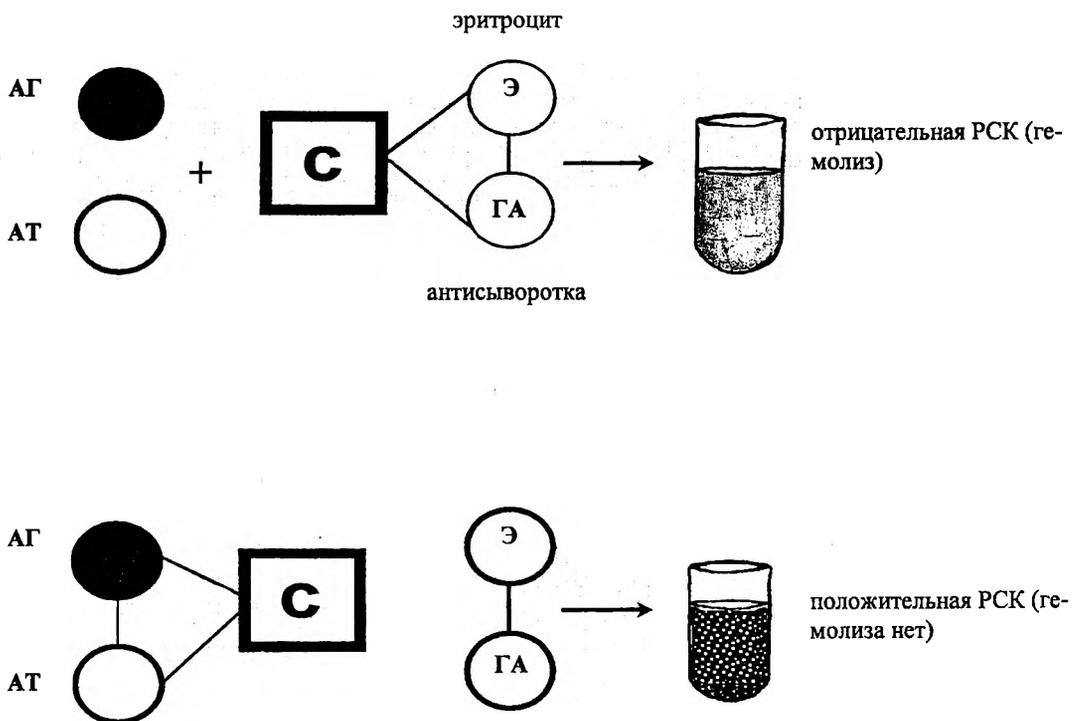


Рис. 8.6. Схема реакции связывания комплемента

АГ – антиген; АТ – антитела; С – комплемент; Э – эритроциты барана; ГА – гемолитическая антибаранья антисыворотка. Объяснение в тексте.

Образование комплексов антиген-антитело и фиксация комплемента не сопровождаются видимыми изменениями. Для обнаружения связывания комплемента используют дополнительную *индикаторную гемолитическую систему*. Эта система состоит из эритроцитов барана, обработанных гемолитической антибараньей антисывороткой. Эту антисыворотку предварительно прогревают при 56°C 30 мин для разрушения ее комплемента. В присутствии комплемента (сыворотки морской свинки) происходит лизис этих эритроцитов.

Принцип метода состоит в том, что если в опытной системе образовался комплекс антиген-антитело, который связал добавленный комплемент, то не будет лизиса эритроцитов в индикаторной гемолитической системе (РСК положительная, выявлен антиген или антитело). Если в опытной системе комплекс антиген-антитело не формируется, комплемент остается свободным, взаимодействует с гемолитической системой и вызывает лизис эритроцитов (РСК отрицательная, есть гемолиз). РСК лежит в основе реакции Вассермана, которая применяется для диагностики сифилиса.

Реакции лизиса

Сущность этих реакций состоит в том, что при взаимодействии специфических антител с антигенами клеток (эритроцитов, бактерий, лейкоцитов), на их поверхности образуется комплекс, который активирует добавленный комплемент по классическому пути, вследствие чего наступает лизис этих клеток. Примером реакции лизиса является индикаторная система в РСК: эритроциты, обработанные антисывороткой, к которым добавлен комплемент. Многие бактерии устойчивы к литическому действию комплемента, поэтому реакция бактериолизиса применяется редко.

Реакция лизиса используется для типирования (выявления) антигенов системы HLA на лимфоцитах. К типизируемым лимфоцитам добавляют антисыворотки против различных HLA-антигенов, затем их отмывают и добавляют комплемент. Если соответствующий антиген есть, то наступает лизис лимфоцитов. Мертвые клетки в отличие от живых окрашиваются трипановым синим.

Методы, основанные на связывании меченых антигенов и антител

Эти методы высокочувствительны. В качестве метки антигенов или антител применяют флюоресцентные красители, радиоактивные изотопы, ферменты и др.

Иммунофлюоресцентные методы. *Прямой метод* иммунофлюоресценции (по Кунсу) основан на взаимодействии антител, меченых флюорохромом, с антигеном, который находится на клетке, в клетке или в тканях. В качестве флюорохрома используют флюоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ). Он дает зеленое свечение в ультрафиолетовых лучах, а тетраметилродаминизотиоцианат – оранжево-красное свечение. Прямой метод одноступенчатый: на фиксированный мазок клеток с антигеном наносят диагностическую сыворотку с антителами, мечеными ФИТЦ, инкубируют, отмывают и, при положительном результате, учитывают свечение в люминесцентном микроскопе (рис. 8.7).

Непрямой метод иммунофлюоресценции заключается в том, что первоначально антиген обрабатывают обычной диагностической сывороткой, которую получают путем иммунизации кроликов соответствующим антигеном. Для обнаружения образовавшегося комплекса антиген-антитело используют меченую флюорохромом антисыворотку против иммуноглобулинов кролика. Такую сыворотку получают путем иммунизации барана иммуноглобулинами кролика. Непрямой метод дает возможность обнаруживать различные комплексы антиген-антитело с помощью одной меченой антиглобулиновой сыворотки.

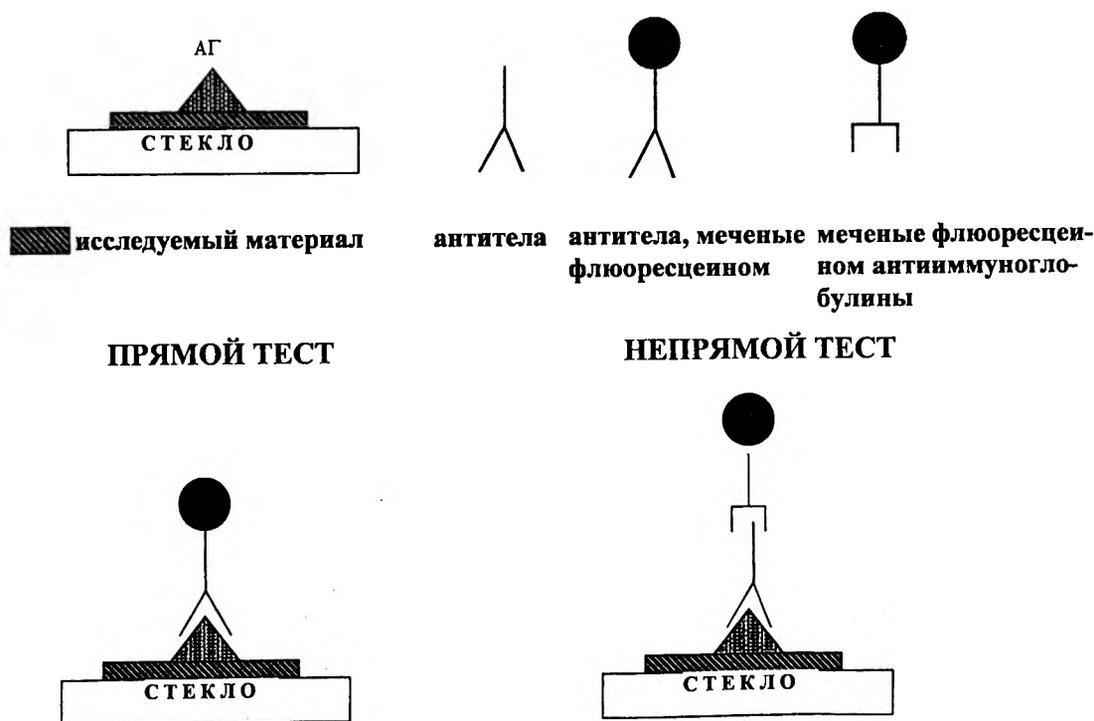


Рис. 8.7. Метод иммунной флюоресценции

Метод иммунной флюоресценции применяют для идентификации бактерий, риккетсий, вирусов, а также для определения рецепторов и антигенов клеток человека и животных.

Имуноферментный анализ. В методах иммуноферментного анализа (ИФА) используют иммунореагенты, меченные ферментами (рис. 8.8). Наиболее широко применяется твердофазный ИФА. В качестве твердой фазы чаще всего используют полистироловые или поливиниловые планшеты или шарики, на которых адсорбированы антигены или антитела.

Для выявления антител известный антиген адсорбируют в лунках полистироловой пластины. Затем вносят исследуемую сыворотку, в которой хотят обнаружить антитела к данному антигену. После инкубации лунки промывают для удаления несвязавшихся белков и вносят в них антииммуноглобулиновые антитела, меченные ферментом (обычно пероксидазой). После инкубации и отмыwania в лунки добавляют специфичный для фермента субстрат (перекись водорода) и хромоген (орто-фенилендиамин) для регистрации конечных продуктов расщепления субстрата. О наличии и количестве антител судят по изменению цвета и интенсивности окраски раствора. Для регистрации окраски используют специальные спектрофотометры с вертикальным ходом лунка (мультисканы).

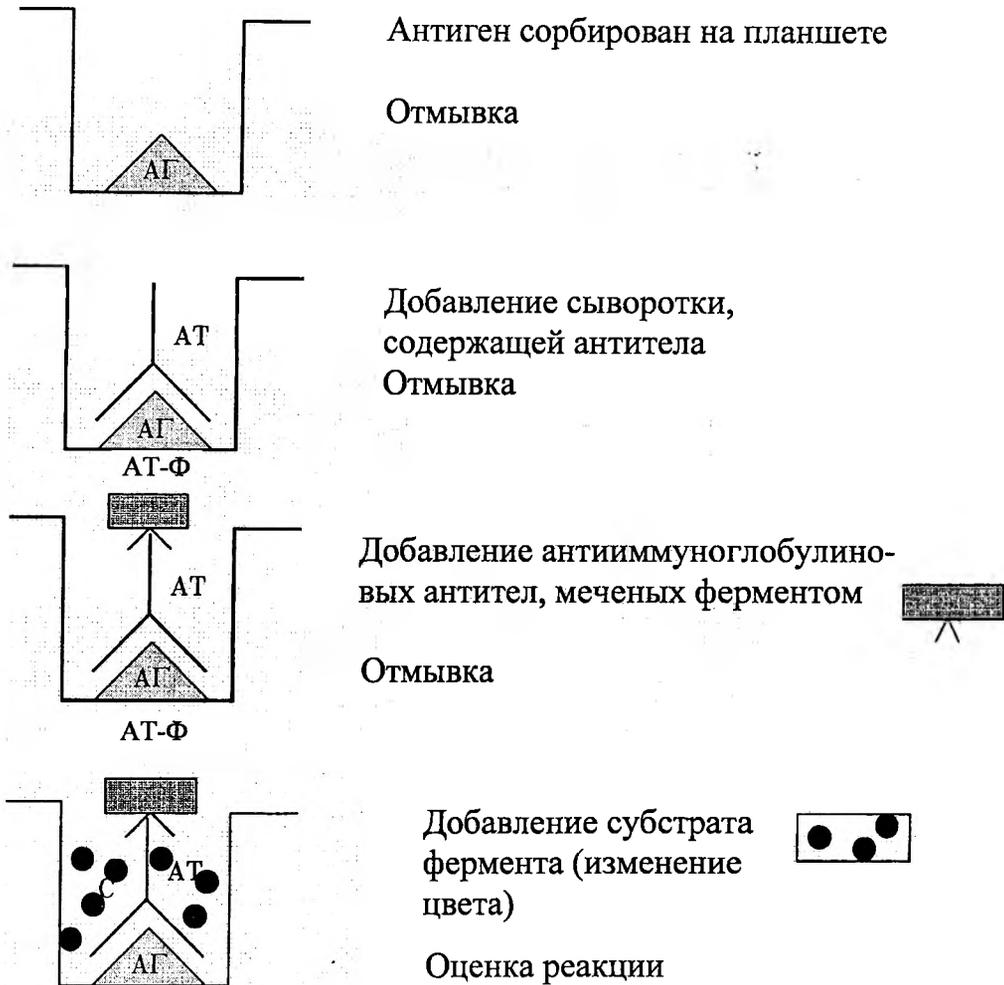


Рис. 8.8. Принцип выявления антител в твердофазном ИФА

Методы ИФА обладают высокой чувствительностью и специфичностью и получили широкое распространение в различных областях биологии и медицины. В клинической диагностике с помощью фиксированных на твердой фазе антител, в том числе моноклональных, определяют концентрации лекарственных препаратов в организме, присутствие антигенов раковых клеток, микроорганизмов и т.д. Используя твердофазные носители с антигенами выявляют антитела к различным видам бактерий, вирусов, простейших. Так, планшеты с соответствующими адсорбированными антигенами служат для диагностики ВИЧ-инфекции, гепатитов и др.

Радиоиммунологический анализ. Принцип радиоиммунологического анализа (РИА) основан на выявлении комплекса АГ-АТ, в котором один из иммунореагентов был мечен радиоактивным изотопом. Обычно используют изотопы йода (^{125}I или ^{131}I). Учет реакции проводят по убыванию или по возрастанию радиоактивности (в зависимости от методики РИА) с помощью специальных счетчиков γ -излучения. Метод высокочувствителен, но постепенно вытесняется иммуноферментным анализом, учитывая небезопасность работы с радиоактивными изотопами.

Клеточные методы оценки иммунитета

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Переход малых лимфоцитов в бластные формы, способные к пролиферации и дальнейшей дифференцировке называется бласттрансформацией и сопровождается морфологическими изменениями лимфоцитов. Бласты – крупные, округлой формы клетки имеют большое ядро, занимающее большую часть цитоплазмы. В ядре содержится несколько крупных базофильных ядрышек, цитоплазма бластов зернистая. Одна бластная клетка может дать клон из 16-32 и даже 64 клеток, обладающих более высокой иммунокомпетентностью, чем исходный лимфоцит. Бласттрансформация лимфоцитов может быть вызвана специфическими антигенами и неспецифическими стимуляторами (митогенами). К бактериальным митогенам относятся полисахариды грамотрицательных бактерий, туберкулин микобактерий и др.

Способностью вызывать бласттрансформацию лимфоцитов обладают отдельные продукты животного (иммуноглобулин, выделенный из гетерологичной иммунной сыворотки) и растительного (фитогемагглютинин – ФГА) происхождения.

Неспецифические стимуляторы вовлекают в процесс бласттрансформации большую часть лимфоцитов независимо от их иммунологической специфичности. Причем одни из них активируют Т-клетки (ФГА), другие преимущественно В-клетки (липополисахариды).

Антигены являются специфическими митогенами и вовлекают в процесс бласттрансформации иммунные к ним Т- и В-лимфоциты. В отличие от неспецифических стимуляторов антиген активирует только те лимфоциты, которые несут специфические к нему рецепторы.

При постановке РБТЛ кровь или выделенные из нее лейкоциты вносят в среду RPMI или Игла, затем добавляют антиген или митоген. Учет реакции после внесения митогенов проводят через 2-4 суток, а после стимуляции антигенами через 3-5 суток. Неспецифический митоген ФГА трансформирует в бласты 30-50%, а ЛПС – до 30% лимфоцитов крови человека. Под влиянием специфических антигенов в бласты трансформируются не более 5-10% малых лимфоцитов.

Результаты РБТЛ можно учитывать морфологически – прямым подсчетом бластов на окрашенных препаратах под микроскопом или радиометрическим методом, измеряя уровень включения в ДНК лимфоцитов тимидина, меченного тритием.

Способность к бласттрансформации отражает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, поэтому РБТЛ с антигенами и неспецифическими стимуляторами применяют для оценки иммунного статуса организма.

Реакция подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ). Сущность ее в том, что в присутствии антигенов лимфоциты выделяют цитокины (лимфокины), в частности, фактор, подавляющий миграцию нейтрофилов и макрофагов. К взвеси лейкоцитов добавляют антиген и заполняют ею капиллярные трубочки (контроль – без антигена или посторонний антиген). Эти капилляры помещают в камеры или лунки, заполненные питательной средой. После инкубации при 37°C 18 часов измеряют зону миграции клеток из капилляров или подсчитывают их количество в лунке. Если есть иммунные клетки (т.е. организм сенсибилизирован к антигену), то миграция лейкоцитов подавляется.

Кожные пробы и другие провокационные тесты

Для определения гиперчувствительности (аллергии) к антигенам-аллергенам у людей проводят *провокационные тесты*. Суть их в том, что соответствующий аллерген вводят в организм перорально, ингаляционно, наносят на кожу при ее скарификации или вводят внутрикожно. Обычно, спустя 30 минут оценивают немедленные аллергические реакции (ПЧНТ), а через 24-48 час – замедленные (ПЧЗТ). Реакции основаны на феномене иммунологической памяти и развиваются практически на антигены любого инфекта при их повторном введении в организм, ранее контактировавший с данным инфектом.

На пыльцевые, пищевые, лекарственные аллергены чаще наблюдаются немедленные кожные реакции в виде покраснения и припухлости. Замедленные реакции развиваются на бактериальные антигены. Пробу Манту ставят для выявления сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (оценка вакцинации и инфицированности). Туберкулин РРД вводят внутрикожно и при положительной реакции через 24-48 час в месте инъекции возникает воспалительная реакция. Она указывает на наличие сенсибилизации к этому антигену. Сильная реакция, или, наоборот, ее отсутствие (анергия) может быть при туберкулезе.

Кожные пробы могут использоваться для выявления иммунодефицитов и оценки резистентности к конкретной инфекции. Большинство людей встречались в течение жизни с антигенами распространенных условно-патогенных бактерий и в норме имеют к ним сенсибилизацию. При постановке внутрикожных проб с аллергенами стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, протей, микобактерий туберкулеза (туберкулин) и другими, реакция должна быть положительной хотя бы на один из них. Отсутствие реакции может указывать на иммунодефицит.

Для оценки иммунитета против дифтерии используют кожную пробу Шика, а для скарлатины – Дика. В этих пробах используют экзотоксины соответствующих микробов – дифтерийный и скарлатинозный. Реакции основаны на нейтрализации токсина антителами *in vivo*. Суть реакций в том, что при наличии у испытуемого антител – антитоксинов, они нейтрализуют токсин и в коже, в которую ввели тест-дозу (0,1-0,2 мл) токсина, воспаления не будет. Наоборот, при отсутствии антител, экзотоксин вызывает воспалительную реакцию в коже. Такой человек может заболеть соответствующим заболеванием.

9. ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Основные виды иммунокорректирующей терапии

Иммунотерапия (ИТ), как понятие, объединяет различные способы воздействия на систему иммунитета (СИ) с целью прекращения патологического процесса в организме.

Иммунопрофилактика (ИП) включает похожие воздействия, используемые для предупреждения возникновения заболеваний или их рецидивов. Обычно она используется для предупреждения инфекций у здоровых людей в виде специфической вакцинопрофилактики. Другой ее вариант – профилактика рецидивов аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, поллинозов и др.) путем аллерговакцинации аллергенами. Ранее иммунотерапией и иммунопрофилактикой считали только такие методы лечения, при которых использовались специфические биологические средства: антигены, вакцины, анатоксины, аллергены, иммуноглобулины и другие. Однако, разработаны методы неспецифической иммунопрофилактики как с помощью биологических, так и химических препаратов.

Иммунокоррекция (ИК) – совокупность методов лечения, обеспечивающих исправление дефектов в СИ. Этим понятием подчеркивается целенаправленность применяемых средств на коррекцию, восстановление иммунореактивности, хотя эти средства и методы могут ничем не отличаться от иммунотерапевтических. Однако иммунотерапия включает и такие способы не терапевтического восстановления или угнетения иммунореактивности как реконструктивные операции – пересадку органов и клеток системы иммунитета и, наоборот, удаление органов, клеток, молекул СИ у больных. Пересадки тимуса, костного мозга и особенно генная терапия иммунодефицитов (например, дефицита аденозиндезаминазы) – наиболее яркие примеры иммунотерапии.

Иммуномодуляция (ИМ) – обычно временное повышение или снижение тех или других показателей иммунологической реактивности. Средства, вызывающие иммуномодуляцию, называются **иммуномодуляторы**. Круг веществ, обладающих иммуномодулирующими свойствами, непрерывно растет. Часто такие свойства находят у препаратов, ранее использовавшихся с иной целью – для лечения некоторых заболеваний. Это указывает на то, что система иммунитета высокочувствительна к различным веществам, особенно ксенобиотикам, попадающим в организм. Они, или продукты их биотрансформации, взаимодействуют с рецепторами клеток и внеклеточными факторами СИ и вызывают сдвиги показателей иммунологической реактивности, полезность или вредность которых можно оценить лишь в конкретной ситуации.

Иммунореабилитация (ИР) – комплекс иммунологических, иммунокорректирующих, иммунопрофилактических, социальных, экологических, биомедицинских мероприятий, направленных на восстановление измененной иммунологической реактивности больного или популяции определенного континента населения.

Р.И.Сепиашвили (1990-1999), разработавший это направление, рассматривает иммунореабилитацию, как науку, подразумевающую изучение процессов восстановления функциональной способности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимализации рецидивов (при хронической ее форме). Он выделяет два ее основных направления: *специализированную* и *прикладную*. Специализированная ИР проводится для заболеваний, в патогенезе которых преобладают симптомы иммунопатологии (аутоаллергические и иммунодефицитные заболевания) и для нее методы иммунотерапии являются ведущими. Прикладная используется при остальных заболеваниях, где необходима базисная терапия.

Комплексная программа ИР включает несколько этапов:

- клинический (14-45 дней) – базисная ИР с использованием методов иммунотерапии, направленных на восстановление функций СИ;
- амбулаторный (до 3-х лет) – восстановительная ИР, предупреждающая рецидивы;
- санаторно-курортный – поддерживающая ИР, применяемая после исчезновения признаков болезни.

Обсуждая терминологию и ее применение В. А. Черешнев и соавт. (1999) указывают на возникновение новой научной ветви – *иммунореабилитологии* – раздела клинической медицины (медицинской реабилитации), изучающего условия, механизмы и средства восстановления функций СИ, способствующие восстановлению и нормализации реактивности больного.

Иммунореабилитация – возврат измененной реактивности СИ реконвалесцента в состояние здоровья, без которого сохранившийся при клиническом выздоровлении иммунопатологический статус может привести к рецидиву в той ситуации, которая вызвала болезнь.

Следует различать индивидуальную, популяционную и экологическую ИР (Новиков Д.К., 2002). Цели и объекты их различны. Индивидуальная направлена на больного с иммунодефицитом с целью восстановления реактивности, или на больного с аллергией для снижения повышенной реактивности.

Поэтому индивидуальная иммунореабилитация — комплекс мероприятий, направленных на восстановление измененной иммунной реактивности больного в тех случаях, когда показатели СИ не нормализуются после проведенного лечения, несмотря на клиническое выздоровление. Сохранившиеся модуляции в СИ служат основой для рецидивирования заболевания.

Объектами популяционной ИР служат определенные группы населения. Иммунореабилитации могут подвергаться коллективы предприятий с производством, имеющим вредные условия труда, приводящим к изменению реактивности – иммуномодуляции. Эта ИР коллектива тесно связана с социальной ИР, предусматривающей комплекс мер по улучшению условий труда и социальной защиты.

Иммунореабилитация особенно необходима населению, проживающему в экологически неблагоприятных регионах, таких как зоны Чернобыля, Семипалатинска и другие загрязненные радионуклидами районы.

Экологическая иммунореабилитация – это устранение иммунотропных воздействий факторов внешней среды, приводящих к временным иммуномодуляциям у здоровых людей и вызывающие стойкие иммуномодуляции у больных, реализуемые как иммунодефициты, аллергия, аутоаллергия, лимфо-пролиферативные синдромы. Поэтому все меры по ликвидации загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, растений, получение экологически чистой пищи составляют основу экологической ИР. Переселение, смена местности, особенно для чувствительных людей на более или менее длительный период — одно из мероприятий экологической иммунореабилитации организма. Если такие мероприятия сопровождаются улучшением социально-экономических условий жизни и системой оздоровительных мероприятий, то они служат основой комплексной иммунореабилитации. Иногда этих мероприятий достаточно для устранения транзиторных, временных неблагоприятных иммуномодуляций.

Однако при стойких иммуномодуляциях, осложненных клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных или аллергических заболеваний, потребуется дополнительный комплекс мер и средств как безлекарственного, так и лекарственного воздействия на организм в виде обоснованных схем иммунореабилитации.

Применение иммунокорректирующих, иммуномодулирующих средств всегда должно обосновываться как клиническими, так и лабораторными данными обследования больного. Предпочтительнее на первом этапе использовать средства растительного происхождения типа препаратов эхинацеи и адаптогенов, которые в необходимых случаях можно комбинировать с тимическими иммуномодуляторами, как правило, не дающими осложнений. Выбор иммуномодулирующих средств не всегда достаточно логичен, так как они обладают более широким спектром воздействия на организм, чем то, о котором можно было бы судить по их происхождению и аннотационным данным. Система иммунитета едина и изменения ее одних показателей, как правило, индуцируют другие модуляции.

Каждый возрастной период требует особых подходов к ИТ и ИР, связанных с особенностями возрастной иммунопатологии: у детей это врожденная иммунопатология и иммунодефициты (ИД), проявляющиеся как вирусно-бактериальные процессы; в юношеский период – это особенности дальнейшего становления и модуляции системы иммунитета, в среднем возрасте – профессиональные и экологические виды патологии; в пожилом возрасте – системно-соматические, комбинированные нарушения.

Основные задачи иммунотерапии и иммунокоррекции:

- повышение сниженной иммунологической реактивности
- угнетение повышенной реактивности при аллергии и аутоаллергии
- замещение недостающих факторов СИ при иммунодефицитах

В связи с особенностями иммунотерапии и иммунопрофилактики разных заболеваний необходимо выделить следующие ее группы:

- иммунотерапия заболеваний с повышенной реактивностью (аллергические и аутоиммунные болезни);
- иммунокоррекция первичных и вторичных дефицитов системы иммунитета;
- иммунотерапия опухолей и лимфо-пролиферативных заболеваний;
- иммунотерапия посттрансплантационных реакций;
- иммунокоррекция нарушений репродукции.

Иммунотерапевтический эффект можно получить путем применения специфических или неспецифических средств.

По характеру действия на систему иммунитета различают следующие виды ИТ и ИП (табл. 9.1):

Стимулирующие – используются для активации реакций иммунитета в здоровом организме для предупреждения инфекционных заболеваний и при иммунодефицитах.

Подавляющие – применяются для угнетения иммунных реакций при аллергии и аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваниях.

Специфические – используются препараты антигенов или антител специфичные по отношению к возбудителю или антигену.

Неспецифические включают воздействия на систему иммунитета химических веществ, физических факторов и антигенов, неспецифичных по отношению к возникшему патологическому процессу.

Таблица 9.1

Классификация видов иммунотерапии

ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ	АКТИВНАЯ		АДОПТИВНАЯ	ПАССИВНАЯ		
	Стимулирующая	Подавляющая	Стимулирующая	Заместительная	Подавляющая	
СПЕЦИФИЧЕСКАЯ	Механизм действия	Стимуляция СИ	Индукция толерантности, гипосенсибилизация	Передача специфической информации	Передача готовых защитных факторов	Угнетение СИ
	Препараты	Вакцины, антигены	Антигены, аллергены	Специфические факторы, фактор переноса	Антисыворотки и антитела, лимфоциты	Подавляющие и антиидиотипические антитела
	Клиническое применение	Противоинфекционный, противопухолевый иммунитет	Гипосенсибилизация при аллергии	Опухоли, иммунодефициты, туберкулез	Инфекции, сепсис, иммунодефициты	Резус-конфликт, отторжение аллотрансплантата, аутоиммунные болезни
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ	Механизм действия	Стимуляция СИ	Индукция аутологических супрессивных факторов	Стимуляция дифференцировки клеток СИ	Возмещение недостающих факторов	Подавление иммунного ответа
	Препараты	Неспецифические стимуляторы и адьюванты, физические факторы	Иммунизация медиаторами (гистаглобулином), аутолимфоцитами, иммуноглобулинами	Гормоны, цитокины СИ, тимуса	Стволовые клетки, стимулированные лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины	Иммунодепрессанты, противомедиаторные средства, сорбция медиаторов
	Клиническое применение	Рецидивы инфекции, иммунодефициты, опухоли	Аллергические заболевания	Иммунодефициты, опухоли	Иммунодефициты, опухоли	Аллергические и аутоиммунные заболевания, аллотрансплантация

По механизму действия различают *активную* ИТ и ИП, когда система иммунитета активно отвечает на введенный препарат (обычно на антигены, вакцины) и *пассивную* ИТ и ИП, когда в организм вводят готовые антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов. Лимфоциты применяют редко из-за несовместимости по HLA-антигенам.

С учетом особенностей и механизмов действия лечебных средств различают 5 видов специфической и 5 видов неспецифической ИТ и ИК (Новиков Д.К., 1987). Аналогичное деление на виды можно провести и для ИП.

Специфическая активная ИТ (САИ) приводит к стимуляции (стимулирующая) или супрессии (подавляющая) иммунных реакций. Она является наиболее древним видом и тесно связана с ИП инфекционных и других заболеваний. Однако между ними имеются различия. ИТ применяется в период развития заболеваний, когда организм уже реагирует на агент-возбудитель патологического процесса, тогда как ИП основывается на предупреждении заболевания и стимуляция иммунной системы должна осуществляться до контакта с возбудителем.

Для стимулирующей САИ применяются вакцины, анатоксины, антигены. Некоторые из них, например, стафилококковый анатоксин, используются как для лечения, так и для профилактики.

Специфическая подавляющая активная ИТ (ПАИ) основывается на индукции толерантности к антигену, десенсибилизации или гипосенсибилизации. Толерантность к антигену – пока эксперименталь-

ный феномен и наблюдается при введении его в организм в эмбриональный или ранний постнатальный период, а также при резком угнетении иммунных реакций на фоне иммунодепрессивной терапии. Предпринимаются попытки создать профилактически подобную толерантность при пересадках органов. Предварительное введение некоторых антигенов доноров, в частности, переливание их крови реципиентам, способствует последующему приживлению аллотрансплантатов.

В клинике наиболее широко используется вариант ПАИ – десенсибилизация, гипосенсибилизация или по терминологии ВОЗ – вакцинотерапия аллергенами, когда их вводят больным с аллергией по определенным схемам.

Для лечения аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний разрабатываются вакцины из коллагена и других антигенов, имеющих органоспецифические эпитопы пораженной ткани с целью индукции толерантности. Делаются попытки клинического применения противоопухолевых и противонаркогических вакцин.

Специфическая адоптивная ИТ заключается в том, что СИ реципиента получает готовую антигенспецифическую информацию, поэтому этот вид иммунотерапии называют «воспринимающей» (адоптивной). Среди препаратов, способных передавать антигенспецифическую информацию, известен антигенспецифический «фактор переноса».

Специфическая пассивная ИТ (СПИ) может быть заместительной и подавляющей.

При *заместительной СПИ* в организм больного вводятся готовые специфические защитные факторы СИ. С этой точки зрения применение специфических бактериофагов или бактерий и других подобных средств можно лишь условно отнести к иммунотерапии, так как они не являются факторами СИ. Среди различных способов заместительной СПИ наиболее широко используются специфические иммуноглобулины (антитела) в виде иммунных сывороток или очищенных препаратов.

Применение иммунных сывороток один из наиболее древних видов ИТ, не потерявший значения и в наши дни. До сих пор они служат самым эффективным средством при лечении ряда инфекционных заболеваний (столбняка, дифтерии, гангрены, ботулизма и др.), гнойно-септических заболеваний, укусов змей.

Антистафилококковые сыворотки и иммуноглобулины являются наиболее распространенными препаратами этого ряда. Ими лечат тяжелые формы гнойно-септических инфекций, абсцессов, пневмоний, фурункулеза, остеомиелита и др. Однако назначение больным антистафилококковых препаратов (плазмы, иммуноглобулинов) обычно обосновывается только клинически. Между тем в некоторых сходных случаях препараты не оказывают ожидаемого положительного эффекта, так как результат заместительной ИТ в конечном счете зависит от воздействия антител на иммунную реактивность организма. Установлен факт зависимости результатов ИТ от наличия рецепторов на лейкоцитах для Fc-фрагмента иммуноглобулина G (Новикова В.И., 1980). При наличии малого количества (менее 8%) Fc-рецепторнесущих лимфоцитов и гранулоцитов назначение антистафилококковых препаратов практически бесполезно и нецелесообразно, поскольку эффективность вводимых антител во многом определяется связыванием их Fc-рецепторами лейкоцитов и стимуляцией физиологических функций (фагоцитарной и др.), а не только и не столько токсиннейтрализующим эффектом. Поэтому при недостаточности Fc-рецепторов на лейкоцитах эффективность антистафилококковых препаратов резко снижена. Больным с такой недостаточностью должна быть предварительно проведена иммунокорректирующая терапия по восстановлению рецепторного аппарата лейкоцитов.

Подавляющая СПИ отличается тем, что иммунные факторы (антитела и др.) вводятся с целью угнетения иммунной реакции организма. Клиническим применением этого вида ИТ является профилактика резус-конфликта при беременности. Этот профилактический, но не иммунотерапевтический метод заключается во введении резус-отрицательным женщинам в период беременности резус-положительным плодом анти-резус-антител, подавляющих синтез антител матери.

Антиидиотипические антитела могут быть вторым средством данного вида терапии – такие антитела специфично угнетают иммунные реакции.

Применяется пять основных видов *неспецифической ИТ*.

Неспецифическая активная ИТ (НАИ) делится на стимулирующую и подавляющую (иммуносупрессивную).

Стимулирующая НАИ включает применение довольно большого круга веществ и факторов. Их можно условно разделить на 3 группы: биологические, химические, физические. Большинство этих средств обладает свойствами адъювантов и иммуномодуляторов — неспецифических усилителей иммунных реакций.

Неспецифический митогенный эффект и поликлональная активация Т- и В-лимфоцитов лежат в основе действия некоторых стимуляторов иммунологической реактивности. Например, липополисахариды некоторых бактерий активируют В-лимфоциты и образование иммуноглобулинов различной специфичности. Препараты бактериального происхождения стимулируют макрофагально-моноцитарную систему, усиливают продукцию ИЛ-1, стимулируют образование лимфокинов.

Подавляющая НАИ нашла наибольшее применение в аллергологии, где используются медиаторы и иммуноглобулины с целью десенсибилизации. У больных они вызывают активацию антимедиаторов (ферментов и др.) и супрессивных механизмов аллергической реакции.

Неспецифическая адоптивная стимулирующая ИТ заключается в восприятии СИ реципиента стимулирующих сигналов от гормонов и других факторов СИ, введенных извне. Такие эффекты свойственны гормонам тимуса, костного мозга, селезенки и лимфоузлов.

Неспецифическая пассивная ИТ (НПИ) проводится как заместительная или подавляющая.

Заместительная НПИ характеризуется тем, что готовые неспецифические факторы иммунитета и клетки вводятся больному, у которого имеется их недостаточность. Правда, следует иметь в виду, что если неспецифические факторы или клетки получены от неиммунизированного организма, но встречавшегося ранее с данным антигеном, то они могут иметь иммунологическую специфичность. Так, в сыворотках доноров, содержится много антител против различных вирусов и бактерий, спектр которых определяется предшествующими контактами с возбудителями и перенесенными заболеваниями. Поэтому сыворотки крови и иммуноглобулины обычных доноров могут служить источником антител и средством специфической пассивной ИТ и ИП. Правда, титр антител выше в сыворотке крови специально иммунизированного донора.

Для *подавляющей*, или *иммуносупрессивной НПИ*, используются различные вещества и способы, угнетающие все или отдельные (индуктивную, пролиферативную, эффекторную) фазы иммунного ответа. Такими веществами в первую очередь являются глюкокортикостероиды, иммунодепрессивные и антимиediatorные средства.

Приведенная классификация видов ИТ во многом ориентировочна, так как в зависимости от условий и доз воздействующего агента можно вызвать как стимуляцию, так и угнетение ряда показателей СИ. Более того, механизмы перечисленных видов ИТ гораздо сложнее и не ограничиваются только, например, замещением недостающих факторов иммунитета при пассивной ИТ, а воздействуют на СИ организма, изменяют активность ее реагирующих звеньев. В этом смысле любое иммунотерапевтическое воздействие является модулятором реактивности организма, а применяемые для этого вещества и препараты – иммуномодуляторами.

Если классифицировать ИТ и ИП *по заболеваниям*, то можно выделить следующие ее группы: 1 – ИТ и ИП инфекций; 2 – ИТ и ИП неинфекционных заболеваний с повышенной реактивностью (аллергические и аутоаллергические болезни); 3 – первичных и вторичных дефицитов системы иммунитета; 4 – опухолей и лимфопролиферативных заболеваний; 5 – посттрансплантационных реакций; 6 – нарушений репродукции.

По особенностям применения ИТ может быть общей, местной (регионарной), комбинированной и монотерапией. Общая ИТ заключается в том, что препарат или другой агент, вводимый в организм, равномерно действует на всю СИ. При регионарной ИП препарат или воздействие применяется на местный очаг поражения, например, путем электрофореза вещества через кожу, путем ингаляций аэрозолей препаратов, промывания лакун миндалин, регионарной перфузии и т.д. (Новиков Д.К., 1987). При этом, во-первых, уменьшается общее резорбтивное, иногда токсическое действие препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов) на организм, во-вторых, осуществляется наиболее интенсивное их влияние на местный иммунитет, нередко играющий ведущую роль в патологическом процессе.

Комбинированная ИТ в отличие от использования отдельных средств (монотерапия) включает как применение нескольких препаратов, действующих на разные звенья СИ, так и сочетание разных способов и средств общего и местного воздействия.

Выбор средств, определение вида и способа иммунотерапии

Для правильного выбора метода ИТ и иммунокоррекции необходим точный диагноз вида, формы, варианта, степени тяжести заболевания. Поэтому назначению лечения предшествует общеклиническое и иммунологическое обследование, установление не только клинического, но и иммунологического диагноза.

Успешная ИТ невозможна без иммунодиагностики, которая, во-первых, – определяет показания к ИТ и ее вид, во-вторых, – позволяет контролировать ее проведение и оценивать эффективность, в-третьих, – выяснять необходимость поддерживающей ИТ и иммунореабилитации.

Перед началом ИТ следует провести оценку иммунного статуса, т.е. объективно выявить то звено СИ, нарушение в котором вызвало заболевание и его рецидивирование (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996).

Средств, избирательно влияющих на те или другие звенья иммунологической системы мало, и, хотя мы знаем, что некоторые из них действуют целенаправленно на Т- и В-лимфоциты, а также на макрофаги *in vitro*, или в эксперименте на животных, это вовсе не означает, что их терапевтический эффект у больных будет обусловлен только таким, а не каким-либо иным эффектом. Сказанное относится и к некоторым видам ИТ, которые традиционно принято считать направленными на возбудителя или его токсины. Эффект антимикробных антитоксических средств может быть обусловлен не только прямым бак-

терицидным (статическим) или токсиннейтрализующим действием, но и стимуляцией соответствующих субпопуляций лейкоцитов.

Вопрос о назначении того или другого ИТС решается на основании изучения характера нарушений иммунологической реактивности, для чего используются как обычная клинико-лабораторная диагностика, так и соответствующий набор иммунодиагностических методов (Новиков Д.К., 1987).

При необходимости иммуностимуляции или иммуносупрессии целесообразно испытать влияние применяемых средств на лейкоциты путем кожных проб и «окошек» у больных, а также в тестах *in vitro*. Это тестирование помогает в ряде случаев прогнозировать эффективность препарата и избежать возможных осложнений. Оказалось, что влияние препаратов на рецепторы лейкоцитов у больных различается.

Многие препараты (тималин, тактивин, левамизол и др.) в терапевтических дозах оказывают регулирующее влияние: они усиливают сниженную экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах больных, и наоборот, снижают ее при относительно нормальных показателях. Кроме того, эффект препаратов неодинаков у разных индивидов, как у доноров, так и у больных. На лейкоциты одних больных препарат оказывает стимулирующий эффект, на лейкоциты других – угнетающий. Эффект от воздействия комплекса препаратов отличается от результатов их действия порознь. Следовательно, необходим подбор иммунокорректоров каждому конкретному больному путем оценки их влияния на рецепторы и их функциональную активность лейкоцитов, продукцию иммуноглобулинов, цитокинов, метаболизма.

Испытание левамизола, тималина и продигозана при лечении детей больных гнойно-септическими заболеваниями выявило определенную корреляцию между действием препаратов *in vitro* и *in vivo* (Новикова В.И., 1984). Левамизол оказался наиболее эффективным при сниженном количестве Т- и увеличенном или уменьшенном числе В-лимфоцитов. Тималин проявлял более выраженное регулирующее влияние, нормализуя сниженный или увеличенный показатель любой из популяций лимфоцитов. Продигозан целесообразно было назначать при снижении числа Ig+B-лимфоцитов с одновременным уменьшением концентрации IgG и увеличением концентрации IgA и IgM в сыворотке крови.

Однако данные о положительном влиянии препарата *in vitro* не всегда подтверждаются эффективностью лечения. Это особенно хорошо видно на примере использования иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях. Хотя при инфекционно-аллергической бронхиальной астме могут быть умеренно снижены показатели Т-клеток и тималин *in vitro* увеличивает их число, это вовсе не означает, что он окажет положительный клинический эффект на больного. Снижение уровня Т-клеток не является основным звеном патогенеза такой астмы, а только отражает второстепенные механизмы дисбаланса иммунного ответа, возникшего вследствие аллергической реакции. Препарат, стимулирующий увеличение Т-клеток *in vitro*, будет клинически эффективен лишь в тех случаях Т-лимфопении, когда она является главным патогенетическим механизмом заболевания, т.е. при иммунодефицитной форме астмы. Это та ее инфекционно-зависимая форма, которая сопровождается наличием рецидивирующего инфекционного процесса без манифестации аллергии, а лабораторно – значительным снижением уровня Т-клеток.

Однако следует учитывать, что эффекты иммуномодуляторов многогранны и результирующее влияние *in vivo* обычно является следствием прямых и опосредованных эффектов не только на предполагаемые клетки-мишени СИ, но и на другие ее клетки, а также на эндокринную и нервную системы. Поэтому определить клиническую эффективность препарата можно лишь пробным лечением. Причем оценку этой эффективности следует проводить с помощью специально разработанных карт, в которых каждый симптом характеризуется баллами, а итог – суммой баллов, отражающей клиническое улучшение.

Данные лабораторной оценки ИС занимают важное место в характеристике состояния СИ и могут быть включены как составная ее часть или рассматриваться самостоятельно. Выбор ИТ зависит от вида патологического ИС.

Клиническое улучшение и даже выздоровление не всегда сопровождаются нормализацией ИС. Его отклонения от нормы, особенно в случаях иммунодефицита, длительно сохраняются и требуют коррекции, т.е. иммунореабилитационных мероприятий, так как служат основой рецидива заболевания. Фактически при первичных и многих вторичных видах иммунодефицитов показана заместительная терапия многие годы, а нередко, всю жизнь, поскольку достигнутый клинический эффект нестойк и через некоторое время исчезает.

Основные клинические показания для иммунотерапии, иммунокоррекции и иммунореабилитации:

Иммуностимуляция назначается при иммунодефицитных болезнях с клиникой затяжных, вялотекущих патологических процессов, сопровождающихся сниженными показателями лейкоцитов, Т-, В-лимфоцитов, моноцитов-макрофагов, или гранулоцитов и комплемента. Эта терапия показана также при длительном лечении иммунодепрессивными средствами.

Иммунодепрессивные методы применяются в основном при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, когда есть характерные для них изменения иммунного статуса в том числе увеличения уровня, соответствующих антител и высокая Т-клеточная сенсibilизация.

Несмотря на то, что имеется большое количество препаратов, оказывающих положительные иммуностимулирующие эффекты на СИ у больных, их выбор для назначения, конкретные показания для больного, доказанная лечебная или профилактическая эффективность в большинстве случаев базируются

на эмпирическом подходе и нередко случайных ассоциациях, в том числе с показателями СИ. Порой вызывают недоверие те факты, что препараты, структурно непохожие, потенциально функционально антагонистичные, вызывают одинаковые положительные клинико-лабораторные эффекты.

Разнообразие клинических эффектов иммуномодуляторов можно объяснить, с одной стороны, наличием общих механизмов ИДБ, несмотря на различие их клинических проявлений, с другой, – плейотропностью эффектов иммуномодуляторов, опосредованных участием разных звеньев СИ.

Общие принципы назначения иммунокорректирующих препаратов

1. Тщательное клинико-иммунологическое обоснование их назначения конкретному больному
2. Исключение возможных побочных эффектов (токсических, аллергических, инфекционных и других)
3. Безопасность способов и путей введения
4. Выздоровление или улучшение качества жизни больного после их применения, т.е. достаточная эффективность
5. Существенная фармакоэкономичность курса лечения данным препаратом или комбинации препаратов в сравнении с другими терапевтическими средствами

Важно оценить *соотношение вида ИТ с основными фазами иммунного ответа*: индуктивной, пролиферативной, эффекторной. Так как ИТ применяется обычно в разгар или в ранний период заболевания, то она действует в эффекторной фазе иммунного ответа, реже чем в двух предшествующих. Это необходимо учитывать при использовании тех или других средств, одни из которых влияют преимущественно на пролиферацию клеток, другие – на выделение медиаторов, третьи – на взаимодействие последних с клетками-мишенями.

Наиболее эффективны средства и способы, действующие на 1-ю иммунологическую фазу взаимодействия аллергена и клеток (элиминация аллергена, специфическая гипосенсибилизация). Препараты (стероиды), угнетающие 2-ю фазу реакции – выделение медиаторов – тоже оказывают хороший эффект, однако они не исключают 1-ю фазу реакции. Средства (бронхолитические, антигистаминные), прерывающие 3-ю фазу реакции – патофизиологическую – эффективны, как правило, временно, так как не предотвращают двух предыдущих фаз реакции.

При назначении ИТ следует ее обосновать и составить план.

Болезни и осложнения, обусловленные иммунотерапией и иммунопрофилактикой

В процессе ИТ и иммунопрофилактики (ИП) возможно возникновение индуцируемых ими заболеваний. Они обычно обусловлены повышением реактивности организма и развитием аллергических и псевдоаллергических реакций, снижением реактивности и развитием иммунодефицитов (ИД), нарушением метаболизма и индукцией ферментопатий. Соответственно видам ИТ различают следующие заболевания:

- болезни, вызванные активной иммунотерапией и ИП (*поствакцинальные* осложнения, раздел 10);
- болезни, возникшие в связи с пассивной ИТ (анафилактический шок, сывороточная болезнь),
- патология иммуномодуляции: а) иммунодепрессивный синдром, б) синдромы иммуномодуляции (аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания), в) непредсказуемые патологические иммуномодуляции (в связи с нарушением экспрессии рецепторов или секреции иммунотропных факторов);
- другие неспецифические осложнения (метаболические, токсические и пр.).

Первые две группы болезней и осложнений, возникающих после вакцинации и введения сыворотки и иммуноглобулинов, являются наиболее тяжелыми. Они имеют аллергическую природу и протекают в виде анафилактического шока, сывороточной болезни и поствакцинального синдрома, токсикодермий, полиморфных сыпей и др. Тяжесть их обычно определяется интенсивностью возникшей аллергической и токсикоаллергической реакций.

Профилактика этих осложнений включает комплекс мероприятий. Обязательным этапом перед введением больному сывороток и других препаратов является сбор аллергоанамнеза, на основании которого выясняют предрасположенность к аллергии и переносимость препаратов, в частности сывороток и вакцин.

Даже в случаях, когда анамнез не отягощен, больному вводят гетерологичные сыворотки по методу А.М. Безредки.

Для профилактики аллергии на сыворотки рекомендуется проведение более тщательного обследования. Предварительно делается скарификационная кожная проба с сывороткой в разведении 1:100. Если она отрицательна, сыворотка разводится 1:10 и проба повторяется. При таком же результате внутрикожно вводится 0,02 мл сыворотки, разведенной 1:100. Далее аналогично тестируется цельная сыворотка.

При отрицательной внутрикожной пробе 0,5-1,0 мл вводится подкожно или внутримышечно и лишь через 1,5-2,0 ч инъектируется лечебная или профилактическая доза сыворотки.

Важным направлением профилактики сывороточной болезни является улучшение качества и снижение аллергенности сывороток и вакцин. Это достигается путем совершенствования методов очистки от балластных белков, получением дезагрегированных препаратов иммуноглобулинов, применением Fab-фрагментов антител, использованием продуктов генов человека, получаемых методами биотехнологии, приготовлением искусственных и синтетических вакцин и препаратов. Для предупреждения поствакцинальной реакции у детей существуют правила проведения прививок (см. раздел 10).

Патология иммуномодуляции, в которой следует различать синдромы иммунодепрессии и иммуностимуляции, достаточно часто встречается в случаях неадекватного и неправильного применения ИТС. Использование иммуномодуляторов всегда предполагает угнетение одних звеньев СИ, при стимуляции других. Для профилактики осложнений важно контролировать как супрессирующие, так и стимулирующие эффекты с тем, чтобы они не приобрели патологического характера.

Иммунодепрессия опасна возможностью осложнений в виде бактериальной, грибковой и вирусной инфекций. Причем чем сильнее подавление иммунитета, тем вероятнее их возникновение. При местном применении иммунодепрессантов осложнения прежде всего наступают в очаге их воздействия из-за подавления местных защитных реакций и в связи с модификацией метаболизма тканей. Например, применение аэрозолей глюкокортикостероидов индуцирует кандидозы слизистых оболочек дыхательных путей.

Синдром иммуностимуляции клинически проявляется в виде аллергических и аутоаллергических заболеваний. Частные его проявления — это различные клинические формы лекарственной аллергии (анафилактический шок, крапивницы и отеки Квинке, токсикодермии, висцеральные поражения). Реакции протекают по немедленному и замедленному типу и могут быть как истинными аллергическими, так и псевдоаллергическими. Лекарственные реакции нередко индуцируют и аутоаллергические заболевания (СКВ, аутоиммунные гемолитические анемии, лейкопении и др.). Иммуностимуляция может быть причиной развития лимфопролиферативных синдромов (лимфомы, лимфолейкозы и др.).

В связи с развитием биотехнологии, появляются новые иммунотерапевтические препараты, пригодные для заместительной ИТ. Их применение наряду с положительными эффектами может привести к появлению осложнений нескольких типов: гиперстимуляции соответствующего звена СИ, или, наоборот, к подавлению синтеза отдельных факторов СИ и к возникновению аллергических реакций на примеси при недостаточной степени очистки препарата. Эти эффекты в большинстве своем непредсказуемы и могут проявляться различными видами нарушений: метаболическими, токсическими и аллергическими, вызванными изменением не только функций СИ, но и нервной и эндокринной систем.

Токсические и метаболические осложнения обычно обусловлены прямым воздействием ИТС на соответствующую ткань. Большинство препаратов вызывает характерные для них осложнения.

Цитостатики подавляют пролиферацию клеток, угнетают кроветворение; глюкокортикостероиды модифицируют все виды обмена веществ, в связи с чем возникает целый ряд осложнений; иммуномодулятор левамизол (декарис) угнетает лейкопоэз, вызывает агранулоцитозы и кожные сыпи и т.д. Многие отрицательные эффекты иммуномодуляторов связаны с их недостаточно избирательной тропностью к СИ, влиянием на другие органы и системы. Рекомбинантные, генно-инженерные препараты — интерфероны, интерлейкины, как правило, вызывают лихорадку, общее недомогание, лейкопении или лейкоцитозы и другие негативные эффекты.

Для предупреждения развития осложнений ИТ и ИП во всех случаях необходимо четкое обоснование проводимых мероприятий, наличие показаний и оценка возможных противопоказаний. Это относится как к профилактической противоинойфекционной иммунизации, так и противорецидивной иммунопрофилактике при аллергии, иммуномодуляции и иммунодепрессивной терапии. Активная ИТ обычно противопоказана при большинстве острых тяжелых заболеваний. Возможность осложнений и положительный эффект применения ИТС всегда анализируются при решении вопроса об их использовании.

Общая характеристика иммунотерапевтических средств

Имунофармакология — наука о структуре, механизмах действия, побочных эффектах, биотрансформации и элиминации иммунотерапевтических средств (ИТС).

Важнейшим свойством ИТС, которое отличает их от других лечебных препаратов, является высокий тропизм и сродство к клеткам СИ.

Иммуотропность определяется специфическим связыванием вещества с рецепторами или медиаторами иммунокомпетентных клеток и изменением при этом их функции. Чем специфичнее и сильнее связывание, тем в большей степени иммуотропен препарат (Новиков Д.К., 1987, 1998). Хотя большинство лекарств опосредованно влияют на СИ, не все они удовлетворяют этому требованию, поэтому не относятся к ИТС в строгом смысле слова. С другой стороны, многие ИТС действуют не только на СИ, но и на другие клетки и ткани и вызывают осложнения. Это касается как иммунодепрессантов, так и им-

муномодуляторов. Наиболее избирательными ИТС являются антигены, аллергены и антитела, которые специфично модифицируют иммунный ответ к конкретному агенту.

Идеальный иммунотерапевтический препарат должен быть высокоиммунотропен и стимулировать или угнетать клетки только определенной популяции или субпопуляции и не изменять функцию остальных клеток. Поэтому он должен быть испытан на клетках СИ в различных тестах *in vitro* и *in vivo* на клеточные и антителозависимые реакции. Экспериментальные, многоэтапные исследования предшествуют клиническим испытаниям новых ИТС (Петров Р.В. и др., 1987).

Для скрининга потенциальных ИТС можно определять степень их тропности к клеткам СИ по изменению их функций и рецепторов. Такими объективными показателями, по нашим данным, служат изменения экспрессии ИЛ-2 и других рецепторов на лимфоцитах и их функций после воздействия ИТС. Активность ферментов в фагоцитах повышается под влиянием иммуномодуляторов (Фрейдлин Н.С. и др., 1988).

Источником новых ИТС служат клетки СИ и их продукты, растения, неорганические и органические химические вещества, в том числе такие (ксенобиотики), которые не встречаются в природе, микробы и вещества, выделяемые из них, физические факторы. В последние годы ИТС получают биотехнологическими методами. Путем гибридизации антителопродукторов получены моноклональные антитела против многих антигенов. Методами генной инженерии созданы интерфероны, интерлейкины, а также некоторые противовирусные вакцины. Продолжение этих работ позволит получить синтетические антигены и вакцины различных патогенов (Петров Р.В., Хайтов Р.М., 1988, 1999).

Все ИТС по происхождению можно разделить на 3 группы:

- биологические, происходящие из клеток и тканей живых организмов (животных, человека, микробов, растений);
- химические (природные и синтетические);
- физические (лучевая энергия, ультразвук, магнитное поле и др.).

В зависимости от вида применяемых ИТС следует различать: *иммунобиотерапию*, *иммунохимиотерапию* и *иммунофизиотерапию*. Каждая группа ИТС включает как иммуностимуляторы, так и иммунодепрессанты (иммуносупрессоры). Эффект зависит от дозы, условий применения и в целом отличается у разных индивидуумов, варьируя от сильно выраженного положительного до отрицательного или негативного.

В 1-ой группе мощными иммуномодуляторами являются бактерии, грибы и их продукты: лизаты клеток, отдельные компоненты (ЛПС, пептидогликаны, рибосомы, нуклеиновые кислоты и биологически активные фрагменты бактериальной стенки, цитоплазмы и др.). Они взаимодействуют, в первую очередь, с рецепторами (Toll, NOD и др.) клеток врожденного иммунитета (макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки, T γ δ и V β 1-лимфоциты), которые распознают «патоген-ассоциированные» молекулярные структуры («образы») – PAMP, микробов, а именно, ЛПС, пептидогликаны, маннаны, липотейхоевые кислоты. В результате активации этих клеток выделяются цитокины «тревоги» и воспаления (ИЛ-1, ФНО α и др.), стимулирующие клетки СИ, вовлекающие лимфоциты в иммунный ответ. Эндотоксины и экзотоксины (анатоксины) бактерий не только активируют СИ, но и неспецифически модифицируют ответ, индуцируя выделение медиаторов, активируя комплемент, изменяя соотношения субпопуляций T-лимфоцитов, нередко в пользу T-супрессоров.

Эндогенными биологическими иммуномодуляторами являются гормоны (гормоны тимуса, глюкокортикостероиды, эстрогены и др.), нейропептиды, особенно опиоидные пептиды, способные регулировать созревание и активацию T-лимфоцитов, естественных киллеров и других клеток. Липопротеины плазмы крови низкой плотности тормозят активность макрофагов, а высокой плотности – подавляют пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогеном.

Мощными ИТС являются дифференцирующие и регулирующие факторы самой СИ (интерлейкины, цитокины и др.) и препараты лимфоидных органов.

Многие *химические лекарственные препараты* (2-я группа) высокотропны к клеткам СИ и являются иммуномодуляторами. Причем такие свойства нередко проявляют препараты, созданные и применяемые для других целей, например, левамизол – противоглистный препарат, диуцифон – противовоспалительный препарат, общепризнанные сильные иммуномодуляторы и др. Нами выявлены сильные иммуномодулирующие свойства у димексида (диметилсульфоксида), который оказывает нормализующий эффект на уровень T-лимфоцитов – при низком уровне увеличивает их число, усиливает экспрессию рецепторов нейтрофилов, регулирует их метаболическую активность, в сочетании с левамизолом усиливает его действие на лимфоциты, блокирует побочный метаболический эффект левамизола на нейтрофилы.

Физические факторы (3-я группа ИТС) могут неспецифично стимулировать или угнетать функции СИ – эффект дозозависим. Они модулируют показатели иммунитета как при непосредственном воздействии на СИ, лимфоидную ткань и лейкоциты крови, так и через стимуляцию выделения различных медиаторов и гормонов эндокринной системы. Круг воздействующих факторов и способы их применения постоянно расширяются. Эти факторы менее иммунотропны, но в терапевтических дозах обычно безвредны, поэтому имеют преимущества как иммуномодуляторы.

Действие факторов различной природы – физических, химических, биологических на рецепторы лимфоцитов и их функцию неспецифично и зависит от принадлежности клеток к определенной популя-

ции или субпопуляции, наличия и вида патологического процесса и индивидуальных особенностей до- норов клеток.

Наиболее простой, объективный показатель эффекта иммуномодуляторов на лимфоциты – изменение соотношения Т-активных и Т-общих лимфоцитов в тестах Е-РОК, а также Тх/Тс. Оценку влияния препарата на эти соотношения можно использовать как методы скрининга новых иммуномодуляторов. Еще более важным и чувствительным методом является испытание ИТС на регенерацию рецепторов лимфоцитов, удаленных с помощью трипсина и других ферментов (Мельникова Л.А., Новиков Д.К., 1994). В целом многие испытанные средства оказались более тропными к Т-, чем к В-лимфоцитам.

Нередко эффект препаратов у больных опосредован через гормональные и метаболические процессы. Эти вещества могут служить одновременно аллергенами, гаптенами или иммунотоксинами в случае высокой тропности к клеткам СИ.

Как правило, лекарства действуют на клетки через различные рецепторы.

Аденилатциклаза (А) и фосфатидилинозитол – важные рецепторно-ферментные системы – мишени действия лекарств, которые активируют или ингибируют их. Активация А повышает уровень цАМФ и поступление Ca^{++} в клетку, что активирует протеинкиназы, фосфолирующие ферменты и синтез медиаторов.

Активация фосфолипазы С приводит к расщеплению фосфатидилдифосфата на инозитол – трифосфат и диацилглицерол, а последний, образуя комплекс с протеинкиназой С, запускает биохимические процессы, приводящие к накоплению Ca^{++} , свободных радикалов, простагландинов G и H, других медиаторов, которые могут активировать систему гуанилатциклазы.

По степени испытания и апробации и с позиций доказательной медицины все иммунокорректирующие препараты можно разделить на следующие группы:

1. Препараты, широко апробированные, прошедшие многоуровневое испытание с доказанным иммуномодулирующим (стимулирующим) эффектом.
 - 1.1. Иммуномодуляторы биологического происхождения (тактивин и др.).
 - 1.2. Вакцины с моно- и полистимулирующим эффектом (рибомунил и др.).
 - 1.3. Интерфероны.
 - 1.4. Антигистаминные препараты.
 - 1.5. Иммунодепрессанты и глюкокортикостероиды.
2. Препараты, широко апробированные, без многоуровневых исследований.
3. Препараты, зарегистрированные, апробированные производителем без дальнейших испытаний.
4. Препараты с декларируемым, но мало доказанным эффектом (различные препараты трав и др.).
5. Препараты с декларируемым, но не доказанным эффектом (пищевые добавки и др.).

Пути введения ИТС разнообразны: инъекционный, парентеральный, пероральный, ингаляционный, сублингвальный, контактный через слизистые оболочки, электрофорезом через кожу и слизистые. Все ИТС могут использоваться как средства монотерапии, а также в комбинации с различными способами лечения или другими иммуномодуляторами, действующими на иные звенья СИ и усиливающими их эффект.

Характеристика иммуномодуляторов

Все ИТС являются иммуномодуляторами, так как ослабляют или усиливают какие-то функции СИ.

Общие показания к иммуномодулирующей (иммунокорректирующей) терапии возникают при наличии иммунопатологии:

- рецидивов смешанной инфекции в связи с ИД;
- затяжных и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, при которых предполагается наличие ИД;
- аутоаллергических заболеваний с недостаточностью иммунитета.

Иммуномодуляторы обычно не дают эффекта у больных с первичными генетически детерминированными формами иммунодефицита. Однако при вторичных иммунодефицитах иммуномодулирующая терапия может оказаться наиболее оптимальным методом восстановления функции СИ и иммунореабилитации. Она полезна при некоторых аутоаллергических заболеваниях.

Показания к иммуномодулирующей терапии формируются не только на основе клинических данных о больном, но и на измененных лабораторных иммунологических показателях.

Для многих иммуномодулирующих препаратов установлено, что один и тот же препарат в зависимости от дозы, способа применения и клинического состояния больного обладает противоположными эффектами: усиливает или угнетает функции СИ.

Препараты бактериального и грибкового происхождения

Бактерии и грибы содержат различные антигены и «патоген-ассоциированные» структуры, распознаваемые клетками врожденного иммунитета. Все они являются сильными активаторами СИ. Иммуномодуляторами служат целые бактериальные клетки (вакцина БЦЖ, стафилококковая вакцина и др.); их лизаты – монобактериальные (рузам и др.) и полибактериальные (бронхомунал, ВП-4, ИРС-19 и др.); различные структуры микробов – ЛПС (пирогенал, продигиозан и др.), пептидогликаны (рибомунил и др.), рибосомы (рибомунил), нуклеиновые кислоты (ридостин, нуклеинат натрия), активные фрагменты – глюкозаминмурамилпептид (ГМДП, ликолипид и др.); CpG-олигонуклеотиды (промун, ваксиммун и др.). Препараты вакцинного ряда связываются преимущественно *эндоцитозными* рецепторами (маннозными, скаведжер) АПК, которые расщепляют их до пептидов, которые в комплексе с HLA-молекулами I и II класса индуцируют развитие специфического иммунитета. Однако многие структуры микробов связываются с сигнальными TLR-11 и NOD2 рецепторами клеток СИ и активируют их. Поэтому специфические препараты-агонисты этих рецепторов – это производные мурамилпептидов – ГМДП-агонист NOD2 цитоплазматического рецептора, имиквимод-агонист TLR-7, -8 и др. На основе мурамилпептидов создано ряд иммуномодуляторов: ликолипид, ImmTher, мурабутид (N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-изоглутамина-n-бутиловый эфир), ромуртид (N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-изоглутамина-изоглутамин-N6-стероил-L-лизин).

Препараты из бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов) используются при различных заболеваниях. Особенностью этих иммуностимуляторов является высокий тропизм к клеткам СИ, в частности к макрофагам. Липополисахариды особенно сильно активируют фагоциты, макрофаги, гранулоциты и продукцию цитокинов (Л-1, ФНО α и др.), стимулирующих лимфоциты. Таким образом, действие липополисахаридов охватывает три основных пула клеток СИ: макрофаги, гранулоциты, лимфоциты.

У больных с измененной иммунологической реактивностью липополисахариды (ЛПС) способны вызывать поликлональную активацию В-клеток. Этим свойством липополисахаридов объясняются частые противопоказания к их применению при аллергии и аутоаллергии.

Липополисахариды могут стимулировать незрелые В-клетки, которые начинают синтезировать IgM и два субкласса IgG (G2, G3).

Иммуностимуляторы липополисахаридного происхождения потенциально способны вызывать иммунологическую толерантность и «иммунные параличи». Правда, высокие дозы тех же липополисахаридов вызывают отмену ими же индуцированной иммунологической толерантности.

Липополисахариды входят в состав грамотрицательных и, в меньшей степени, грамположительных бактерий: кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, стафилококка, листерий, микробактерий и других. Следовательно, при антибактериальной терапии и разрушении этих инфекционных агентов в организм больного неизбежно поступает много активных ЛПС.

Побочные реакции на ЛПС проявляются местными воспалительными процессами, признаками интоксикации и лихорадкой.

Непрерывным условием при назначении иммуномодулирующей терапии липополисахаридами должно быть достаточный уровень клеток-мишеней (т.е. абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов).

Вакцины-иммуномодуляторы

Многие вакцины из условно-патогенных бактерий не только повышают резистентность к конкретному микробу, но и обладают мощным неспецифическим иммуномодулирующим и часто стимулирующим эффектом. Это объясняется наличием в их составе липополисахаридов, белков А, М и других веществ сильнейших активаторов СИ, действующих как адьюванты.

Бронхо-мунал (Broncho-Munal) — лиофилизированный лизат бактерий (*Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Str.vindans*, *Str.pyogenes*, *moraxella catarrhalis*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* и *K.ozaeanae*). Повышает количество Т-лимфоцитов и IgG, IgM, cIgA антител, ИЛ-2, ФНО; применяют при лечении инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (бронхиты, риниты, тонзиллиты). Капсула содержит 0,007 г лиофилизированных бактерий, 10 в упаковке. Назначают по 1 капсуле в день в течение 10 дней в течение 3-х месяцев. Детям назначают бронхомунал II, который содержит 0,0035 г бактерий в капсуле.

Применяют утром натощак. Возможны диспептические явления, понос, боли в эпигастрии.

Паспат (Paspat) — ампула (0,2 мл) содержит лизаты золотистого стафилококка, белого стафилококка, зеленого стрептококка, гемолитического стрептококка, пневмококка, нейсерии, кандиды альбиканс.

Используется для активации иммунитета.

Показания: хронический бронхит, отит, синусит, склонность к инфекционным заболеваниям. Вводится внутривенно, в область передней поверхности бедра или скарификационно.

Побочные эффекты: усталость, тошнота, гипертермия, сонливость, общее недомогание. Противопоказан при беременности. Не применяют в острый период при хронических заболеваниях печени, эндокридите, заболеваниях миокарда, при беременности.

Рибомунил (Ribomunyl) – содержит иммуномодулирующие вещества, представленные сочетанием бактериальных рибосом (*Klebsiella pneumoniae* – 35 долей, *Streptococcus pneumoniae* – 30 долей, *Streptococcus pyogenes* – 30 долей, *Haemophilis influenzae* – 5 долей) и протеогликанов мембраны *K.pneumoniae*. Назначается по 1 таблетке 3 раза в день или 3 таблетки на прием утром, натошак, в первый месяц – 4 дня в неделю в течение 3 нед., а в последующие 5 мес. – 4 дня в начале каждого месяца. Формирует стойкий иммунитет к инфекционным агентам, обеспечивает длительную ремиссию при хронических бронхитах, ринитах, ангинах, отитах. Упаковки – 4 и 12 табл., гранулят в пакетиках по 4 шт.

Вакцина поликомпонентная (ВП-4 – Иммуновак) представляет собой антигенные комплексы, выделенные из стафилококка, протей, клебсиеллы пневмонии и кишечной палочки К-100; вызывает у привитых выработку антител к этим бактериям. Кроме того, препарат является стимулятором неспецифической резистентности, повышая устойчивость организма к условно патогенным бактериям. Коррелирует уровень Т-лимфоцитов, усиливает синтез IgA и IgG в крови и sIgA в слюне, стимулирует образование ИЛ-2 и интерферона. Вакцина предназначена для иммунотерапии больных (возраст 16-55 лет) с хроническими воспалительными и обструктивными заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, хронический необструктивный бронхит, хронический обструктивный бронхит, инфекционно-зависимая и смешанная формы бронхиальной астмы). Интраназально вводят: 1 сутки – 1 капля в один носовой ход; 2 сутки – по 1 капле в каждый носовой ход; 3 сутки – по 2 капли в каждый носовой ход. Начиная с 4-х суток после начала иммунотерапии препарат вводят под кожу предлопаточной области 5-кратно с интервалом 3-5 суток, поочередно меняя сторону введения. 1 инъекция – 0,05 мл; 2 инъекция – 0,1 мл; 3 инъекция – 0,2 мл; 4 инъекция – 0,2 мл; 5 инъекция – 0,2 мл. При пероральном способе применения вакцины через 1-2 суток после окончания интраназального введения препарат принимают перорально 5-кратно с интервалом 3-5 дней. 1 прием – 2,0 мл; 2 прием – 4,0 мл; 3 прием – 4,0 мл; 5 прием – 4,0 мл.

Стафилококковая вакцина (стафилококковый антифагин), содержит комплекс термостабильных антигенов. Применяется для создания противостафилококкового иммунитета, а также для повышения общей резистентности. Вводится подкожно в дозе 0,1-1 мл ежедневно в течение 5-10 дней.

Стафилококковый анатоксин очищенный адсорбированный. Предназначен для активной иммунизации при различных заболеваниях, вызванных стафилококком. Может использоваться и как неспецифический иммуностимулятор. Стимулирует синтез антитоксических антител. Вводится подкожно в дозе 0,5 мл, затем в той же дозе через 30-40 дней с последующей ревакцинацией через 3-13 мес. Доноров гипериммунной плазмы вакцинируют по схеме 1 мл – 1 мл – 2 мл с интервалом 7 дней, после чего титр антитоксинов в сыворотке крови возрастает от 2-3 до 16-32 МЕ/мл.

Бронхо-ваксом – экстракт из 8 бактерий. Усиливает активность макрофагов, нейтрофилов. Применяется при хронических и рецидивирующих инфекциях бронхо-легочного аппарата.

Имудон (Imudon) – таблетка содержит лиофильную смесь бактерий (лактобактерии, стрептококки, энтерококки, стафилококки, клебсиеллы, коринебактерии псевдодифтерийные, фузиформные бактерии, кандиды альбиканс); применяют в стоматологии при пародонтитах, стоматитах, гингвитах и других воспалительных процессах слизистой оболочки полости рта. Назначают по 8 таб/сутки (по 1-2 через 2-3 часа), детям – 6 таб/сутки (по 1 таб. Через 3-4 часа); таблетку держат во рту до полного растворения.

ИРС (IRS-19) – дозированный аэрозоль для интраназального применения (60 доз – 20 мл) содержит лизат бактерий (диплококки пневмонии, стрептококки, стафилококки, нейссерии, клебсиеллы, моракселлы, палочку инфлюэнцы, *Gafrica tetragena*). Стимулирует фагоцитоз, повышает уровень лизоцима, sIgA. Применяют при ринитах, фарингитах, тонзиллитах, бронхитах, бронхиальной астме с ринитом, отитах. Делают 2-5 впрыскивания в сутки в каждую ноздрю до исчезновения инфекции.

Луивак – таблетки, содержат 3 мг лизата *S. aureus* и *S. mitis*, лиофильный стрептококк, пневмококк, клебсиеллу, моракселлу, гемофильную палочку. применяют при инфекциях дыхательных путей по 1 таблетке каждые 28 дней.

Бактериальные и дрожжевые субстанции

Бестагин (Ubcnimex) – дипептид из мембраны *S. olivoreticuli*. Активирует NK-клетки, макрофаги, синтез интерлейкина-2. Используют для лечения некоторых вирусных заболеваний, в комплексной терапии вялотекущих микробных инфекций, в онкологии.

Назначают по 1 капсуле (0,03 г) в день в течение 5-7 дней. При необходимости курс повторяют с перерывом 10 дней.

Возможны тошнота, рвота, понос, кожные высыпания, зуд, умеренная аллопеция, головная боль, онемение и не приятный вкус во рту, отек лица. Противопоказание – беременность.

Рузам – комплекс низкомолекулярных белков термофильного штамма *S.aureus*. Рекомендуется как противорецидивное антиаллергическое и профилактическое средство при частых респираторных инфекциях. Применяют при ринитах, бронхиальной астме, аллергодерматозах по 0,1-0,2 мл 1 раз в 5-7 дней, курс 6-8 инъекций. Можно назначать по 2-3 капли в нос 3 раза в день или 2% крем при дерматозах 2-3 раза в сутки. Возможно повышение температуры, слабость, обострение процесса.

Нуклеинат натрия. Препарат в виде натриевой соли нуклеиновой кислоты получают методом гидролиза дрожжевых клеток с последующей очисткой. Представляет собой нестабильную смесь 5-25 видов нуклеотидов.

Обладает полипотентной стимулирующей активностью в отношении клеток СИ: увеличивает фагоцитарную активность микро- и макрофагов, образование этими клетками активных кислотных радикалов, что приводит к усилению бактерицидного действия фагоцитов, повышает титры антитоксических антител.

Назначается внутрь в виде порошка в следующих дозах на 1 прием: детям 1-го года жизни – по 0,005-0,01 г; от 2 до 5 лет – по 0,015-0,02 г; от 6 до 12 лет – по 0,05-0,1 г. Ежедневная доза состоит из двух-трех разовых доз, рассчитанных на возраст больного. Взрослые получают не более 0,2 г на 1 прием 4 раза в сутки.

Нуклеинат натрия можно также вводить внутримышечно в форме 1 %-ного раствора в дозах от 0,5 до 2,5 мл 1-2 в день в течение 7-10 дней.

Препарат следует назначать в случаях затянувшихся или хронических инфекционных заболеваний.

Пирогенал. Препарат получен из культуры *Pseudomonas aeruginosa*. Минимальная пирогенная доза (МПД) – единица измерения активности (при внутривенном введении кроликам повышает температуру тела на 0,6°C).

Малотоксичен, но вызывает лихорадку, кратковременную лейкопению, которая затем сменяется лейкоцитозом, что является свидетельством иммунокомпетентности больного и иммуностимулирующего эффекта.

Особенно эффективно воздействие на систему клеток фагоцитарной системы, поэтому часто используется в комплексной терапии затяжных и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего респираторного тракта, для стимулирования восстановительных процессов.

Назначение препарата детям с рецидивирующими вирусными заболеваниями требует осторожности так как стимуляция клеток нейтрофильного ряда, инфицированных вирусом, может привести к генерализации инфекции.

Вводится внутримышечно. Детям до 3 лет инъекции не рекомендуются. Детям старше 3 лет вводится доза от 3 до 25 мкг (5-15 МПД) на инъекцию в зависимости от возраста, но не более 250-500 МПД. Для взрослых обычная доза составляет 30-150 мг (25-50 МПД) на одну инъекцию, максимальная — 1000 МПД. Курс терапии включает от 10 до 20 инъекций, при этом необходим контроль показателей периферической крови и иммунного статуса.

Используется также для проведения специального теста при лейкопенических состояниях как стимулятор экстренного выброса из клеточных депо незрелых форм гранулоцитов ("пирогеналовая проба"). Проба проводится при введении препарата в дозе 15 МПД на 1 м площади тела. Другая формула расчета – 0,03 мкг на 1 кг массы тела.

Противопоказан при беременности, острых лихорадках, лейкопении аутоиммунного генеза.

Продигиозан. Препарат получают из культуры бактерии *Vac. prodigiosum*. Воздействует преимущественно на клетки фагоцитарной системы, снижает воспалительный и экссудативный компоненты местных инфекционных процессов. Усиливает поглотительную и переваривающую активность нейтрофилов, что способствует завершению первой фазы иммунного ответа, активизирует Т- и В-лимфоциты, выработку интерферона.

Иммуномодулирующий эффект не зависит от степени температурной реакции на введение и не изменяется при подавлении гипертермии. Наиболее хорошо изучено иммуностимулирующее действие на течение хронических бронхолегочных заболеваний, хронического тонзиллита, бактериальных стоматитов. Показан при комплексной терапии затяжных бактериальных процессов, контролируемых фагоцитарной системой: гнойных инфекций кожи и подкожно-жировой клетчатки (абсцессах, фурункулезе и пр.).

На первом этапе терапии возможно обострение соответствующего очага инфекции, но это не является показанием к отмене курса.

Вводится внутримышечно 1 раз в день каждые 4-5 дней в следующих дозах: детям младшего возраста – от 5 до 50 мкг на инъекцию; детям старшего возраста – от 50 до 100 мкг на инъекцию. Доза для взрослых составляет 25-30 мкг (0,5-0,6 мл 0,005% раствора и до 100 мкг на инъекцию; 0,1 мг продигиозана = 1 мл 0,01% раствора). Курс терапии состоит из 3-7 инъекций. Начальная доза не должна превышать 0,25 мл, последующие увеличиваются на 0,25 мл. В ингаляциях использовался при бронхолегочных заболеваниях.

У значительной части больных через 2-3 часа после инъекции и ингаляции появляются лихорадка, боли в суставах, головные боли и другие признаки нейротоксикоза. Местные реакции сопровождаются выраженной болезненностью и другими признаками воспаления.

Обязателен анализ показателей периферической крови и иммунного статуса.

При первичных формах иммунологической недостаточности препарат не применялся. Показания для использования его при ИТ вторичных иммунодефицитов основываются на наличии достаточного пула фагоцитов.

Ридостин – смесь натриевых солей двуспиральной рибонуклеиновой кислоты и одноцепочечной РНК, полученных из штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Индуцирует синтез альфа-интерферона лейкоцитами крови человека. Проявляет выраженную иммуностимулирующую активность, увеличивает

гуморальный иммунный ответ. Усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Повышает уровень кортикостероидов, интерферона.

При герпесе вводят 8 мг один раз в три дня. На курс лечения 3 инъекции. При хламидиозе 8 мг один раз в два дня. На курс 4 инъекции. Для предотвращения рецидивов в межрецидивный период 4 инъекции препарата с интервалом 2 дня.

Сальмозан (полисахаридная фракция бактерий брюшного тифа) апробирован при хронических бронхитах по 0,1 мг подкожно 1 раз в 7-10 дней, но иммуномодуляция была нестойкой.

Препараты дрожжей содержат нуклеиновые кислоты, комплекс природных витаминов и ферментов. Их издавна используют при бронхитах, фурункулезах, длительно незаживающих язвах и ранах, анемиях, в периоде выздоровления после тяжелых заболеваний. К 5-10 г. дрожжей добавляют 30-50 мл теплой воды, растирают и выдерживают 15-20 минут в теплом месте до образования пены. Смесь взбалтывают и выпивают за 15-20 до еды 2-3 раза в день в течение 3-4 недель. Клинический эффект появляется через неделю, иммунологический – позднее. Для уменьшения диспепсии препарат разбавляют молоком или чаем.

Синтетические иммуномодуляторы

Ликопид. Полусинтетический препарат, относится к мурамилдипептидам, близким бактериальным и действует через NOD2 клон врожденного иммунитета.

Действующее вещество: N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин. Представляет собой структурный фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий. Получен прямой конденсацией синтетического дипептида L-аланила-D-изоглютамина с дисахаридом (N-ацетилглюкозамин-N-ацетилмурамил), выделенным из клеточной стенки *M.lysodeicticus*.

Показания: острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания; острые и хронические заболевания дыхательных путей; поражения шейки матки вирусом папилломы человека; вагиноз; острые и хронические вирусные инфекции: опоясывающий лишай и др.; туберкулез легких; трофические язвы; псориаз; иммунопрофилактика простудных заболеваний.

Назначают курсы в зависимости от заболевания. При хронических инфекциях дыхательных путей (трахеиты, бронхиты) в стадии обострения по 1-2 табл (1-2 мг) под язык – 10 дней. При затяжных рецидивирующих инфекциях по 1 табл (10 мг) 1 раз в сутки 10 дней. Туберкулез легких: по 1 табл (10 мг) – 1 раз под язык 3 цикла по 7 дней с интервалами 2 недели (2 упак. по 10 мг на курс). Герпес (легкие формы) – по 2 таб (по 1 мг х 2) 3 раза в сутки под язык 6 дней (4 упак по 1 мг на курс); при тяжелом – по 1 таб (10 мг) 1-2 раза в сутки внутрь – 6 дней (1-2 упак по 10 мг на курс). Детям назначают таблетки по 1 мг.

Препарат повышает общую сопротивляемость организма к патогенному фактору прежде всего за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов). При угнетенном кроветворении, например, вызванным химиотерапией или облучением, применение ликопида приводит к восстановлению числа нейтрофилов. Ликопид активирует Т- и В-лимфоциты. Противопоказан при беременности. Повышение температуры тела до 38°C, возникающее иногда после приема препарата, не является противопоказанием.

Гемодез – 6% вводно-солевой раствор поливинилпирролидона, используется для дезинтоксикации. По-видимому, оказывает иммуномодулирующие эффекты при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), ревматизма, ревматоидного артрита, псориаза, вирусного гепатита, герпетического кератита, психических болезней, лекарственного дерматита, отека Квинке, токсикодермий, кишечных инфекций. Вводят взрослым 300-500 мл, детям 5-10 мл/кг, внутривенно капельно (40-80 капель в 1 мин).

Энтеродез – порошок поливинилпирролидона – 5 г (1 чайная ложка) растворяют в 100 мл кипяченой воды, принимают внутрь 1-3 раза в день. Предполагается, что сорбируя эндотоксины может вызывать положительные иммуномодуляции.

Дибазол (Dibazolium) – сосудорасширяющее, гипотензивное средство. Препарат обладает выраженным адаптогенным и интерферогенным эффектами. Усиливает синтез белков и нуклеиновых кислот, экспрессию ИЛ-2 рецепторов на Т-хелперах (В. И. Новикова, 1996). Используется чаще всего при острых инфекциях (бактериальных и вирусных). Оптимальным, по-видимому, следует считать сочетание дибазола с ликопидом.

Назначается в таблетках по 0,02 (разовая доза – 0,15 г), ампулы 1; 2; 5 мл 0,5% или 1% раствор в течение 7-10 дней. Детям раннего возраста – 0,001 г/сутки, до 1 года – 0,003 г/сутки, дошкольного возраста 0,0042 г/сутки.

Следует контролировать артериальное давление, особенно у детей подросткового возраста и больных с дисциркуляторными синдромами, у которых курс дибазола может вызывать нарушения регуляции тонуса сосудов.

Димексид (диметилсульфоксид) выпускается в флаконах по 100 мл, жидкость со специфическим запахом, хороший растворитель, обладает уникальной проникающей способностью в ткани (через не-

сколько минут после нанесения на кожу ощущается запах в ротовой полости), рН 11. Обладает противовоспалительным, противоотечным, бактерицидным и иммуномодулирующим эффектами. Стимулирует фагоциты и лимфоциты, уменьшает негативные эффекты левамизола на лейкоциты.

В ревматологии применяют 15-33% растворы в виде аппликаций на суставы при ревматоидном артрите. Предварительно в нем можно растворить один из иммуномодуляторов (декарис, диуцифон и др.).

В хирургии используют при гнойно-септических заболеваниях.

Может служить растворителем и проводником других иммуномодуляторов. Растворы 15-30% следует делать на буфере рН 7,2 для нейтрализации щелочных свойств, из-за которых может раздражать кожу у чувствительных людей. Применяют ежедневные накожные аппликации на грудную клетку при бронхолегочных заболеваниях; с добавлением 1 капли настойки йода на 5 мл – на суставы и позвоночник при остеохондрозе. Курс 5-10 аппликаций. Возможно добавление к раствору иммуномодуляторов.

Диуцифон. Синтетический иммуномодулятор (дифенилсульфон), стимулирует клеточный иммунитет, преимущественно повышая число Т-клеток и антителопродуцентов. Воздействует не только на клетку-мишень, но и на образуемые клеткой цитокины, что широко используется при коллагеновых болезнях, лепре, а также при затяжных и хронических инфекционных заболеваниях. Сравнительные исследования показали, что по сравнению с левамизолом диуцифон сильнее активизирует Т-клеточный иммунитет. Это позволяет предпочесть его в случае нежелательности назначения левамизола у больного с Т-иммунодефицитом.

Диуцифон стимулирует выработку ИЛ-2 и уровень Т-хелперных клеток и ЕК. Поэтому препарат получил применение в методике экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Принимается внутрь в порошке ежедневно на протяжении 3 нед. в дозе 0,1 г для детей 1-2 лет, 0,15 г – для детей 3-4 лет, 0,2 г – для детей 5-7 лет и 0,3 г – для детей старше 7 лет и взрослых. Препарат можно вводить в виде 5%-ного раствора на дистиллированной воде из расчета 0,1 мл на 0,04 м поверхности тела больного, что приблизительно эквивалентно 5 мг на 1 кг массы тела. Курс лечения рассчитан на 17 дней: препарат вводится в 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15 и 17 день.

Опыт применения препарата при первичных лимфоидных формах иммунодефицита показал, что он хорошо переносится больными, в том числе детьми, так как обладает отсроченным мягким иммуностимулирующим действием на клинические проявления иммунологической недостаточности, а также практически не влияет на показатели иммунного статуса. При вторичных иммунодефицитных состояниях препарат оказывает достоверный иммуностимулирующий эффект, вызывая иногда даже обострение очагов инфекции или проявлений аллергии.

Противопоказан при заболеваниях печени и почек.

Изоприназин (модимунал, инозин пранобекс, гроприносин, инозиплекс) – смесь 1 части инозина и 3-х частей р-ацето-амидобензойной кислоты. Стимулирует клетки фагоцитарного ряда и лимфоциты. Стимулирует выработку цитокинов, например ИЛ-2, что существенно изменяет функциональную активность лимфоцитов периферической крови и их специфические иммунологические функции: индуцируется дифференцировка "нуль"-клеток в Т-лимфоциты, усиливается активность цитотоксических лимфоцитов.

Почти не токсичен и хорошо переносится больными. Побочные эффекты и осложнения у детей не описаны. Обладая выраженным интерферогенным эффектом, используется при лечении острых и тяжелых вирусных инфекций (герпетического энцефалита, осложнений кори, гепатита А и В и др.). Стимулирует зрелые В-клетки.

Принимается внутрь в виде таблеток или сиропа в дозе 50-200 мг на 1 кг массы тела в день. Суточная доза делится на 4-6 приемов. Длительность курса 5-7 дней.

Показания: вторичные иммунодефицитные заболевания, особенно при герпетических инфекциях.

Метилинозинмонофосфат – тимомиметический пурин, подобен изопринозину, но более эффективен. Усиливает клеточный иммунитет больше, чем гуморальный, отменяет иммуносупрессию.

Имунофан (Imunofan) – гексапептид (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валин-тирозил-аргинин) обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Действие препарата развивается в течение 2-3 часов и продолжается до 4 месяцев; нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина в крови и продукции медиаторов воспаления. Через 2-3 суток усиливает фагоцитоз. Иммунокорректирующее действие препарата проявляется через 7-10 суток, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивает продукцию интерлейкина-2, синтез антител, интерферона.

Ампулы, содержат 1 мл 0.005% раствора препарата (упаковка 5 ампул).

Назначают подкожно, в/м ежедневно или через 1-4 дня 1 курс 5-15 инъекций. При герпетической инфекции, цитомегаловирусной, токсоплазмозе, хламидиозе, пневмоцистозе 1 инъекция через двое суток, курс лечения 10-15 инъекций.

Противопоказание – резус-конфликт

Левамизол (Levamisol), (декарис) – противоглистный препарат. Применяют при аскаридозе, стронгилоидозе, некаторозе, анкилостомидозе (таблетки 150 мг – взрослым, 50 мг – детям однократно).

Известен как индуктор дифференцировки Т-клеток, стимулятор функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Является тимомиметиком, т.е. имитатором тимических гормонов, в частности тимопоэтина.

Быстро и эффективно восстанавливает эффекторные функции периферических Т-лимфоцитов и фагоцитов. Однако все его иммуностимулирующие эффекты зависят от использованной дозы. Если доза находится в пределах 2,5-4,0 мг на 1 кг массы тела, проявляются стимулирующие эффекты, если применена длительно большая доза, наблюдается иммуносупрессирующий эффект. Доза 2,5 мг на 1 кг массы тела дается детям в 2-3 приема за 1 сут., взрослым – 75-100 мг/сут.

Согласно схеме курс продолжается 17 дней в течение которых через каждые 3 дня приема препарата необходим 4-дневный перерыв.

Обладает выраженными побочными эффектами, поэтому, начиная со 2-й недели приема рекомендуется контролировать показатели периферической крови. Возможны, хотя они и редки, аллергические реакции немедленного типа. Осложнения: анемии, лейко- и нейтропении, активация аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Лабораторный эффект препарата наблюдается далеко не всегда даже у больных с вторичными иммунодефицитами. Часто клинический эффект наступает не сразу после проведения курса иммуностимуляции.

Показаниями для применения препарата в качестве иммуностимулятора служат различные хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания органов и тканей, герпес, гепатиты, аутоиммунные заболевания, постоперационные состояния.

Левамизол восстанавливает функциональную активность преимущественно Т-клеточного иммунитета. Как и многие другие тимомиметики, он не увеличивает функциональную активность клеток иммунной системы выше нормы: повышенные показатели иммунного статуса низводятся до нормальных значений, пониженные – поднимаются. При этом постоянной корреляции между клиническим и иммунологическим эффектом не найдено.

Метилурацил стимулируют лейкопоэз, усиливают пролиферацию и дифференцировку клеток, выработку антител. Назначают внутрь на 1 прием: детям от 1-3 лет – по 0,08 г; от 3-8 лет – по 0,1-0,2 г; от 8-12 лет и взрослым – по 0,3-0,5 г. В сутки больным вводится 2-3 разовые дозы. Курс длится 2-3 нед.

При вторичной иммунологической недостаточности используется у больных с умеренными цитопеническими состояниями.

Полиоксидоний – синтетический иммуномодулятор нового поколения, N- оксидированное производное полиэтиленпиперазина или производное N- окси алифатических полиаминов, обладающих широким спектром фармакологического действия и высокой иммуностимулирующей активностью. Установлено его преимущественное влияние на фагоцитарное звено иммунитета.

Основные фармакологические свойства: активация фагоцитов и переваривающей способности макрофагов в отношении патогенных микроорганизмов; стимуляция клеток ретикулоэндотелиальной системы (захватывать, фагоцитировать и удалять из циркулирующей крови чужеродные микрочастицы); повышение адгезии лейкоцитов крови и их способности вырабатывать активные формы кислорода при контакте с опсонизированными фрагментами микроорганизмов; иммуностимуляция в широком диапазоне доз (от 50 мкг/мл до 50 мкг/кг); стимуляция кооперативного Т- и В- клеточного взаимодействия; повышение естественной резистентности организма к инфекциям, вызываемым самыми разнообразными микроорганизмами; нормализация иммунной системы при вторичных ИДС; противоопухолевое действие; повышение устойчивости мембран клеток к цитотоксическому действию.

Полиоксидоний назначают больным один раз в сутки в/м, используя дозы от 6 до 12 мг. Курс введения полиоксидония – от 5 до 7 инъекций, через день или по схеме: 1-2-5-8-11-14 дни введения препарата.

Теофиллин. Стимулирует супрессорные Т-клетки в дозе 0,15 мг 3 раза в день в течение 3 нед. При этом отмечается не только снижение числа В-клеток, но и подавление их функциональной активности.

Может быть использован в терапии аутоиммунных заболеваний и аутоиммунного синдрома при иммунодефиците. Однако основное назначение препарата – лечение бронхиальной астмы, так как он обладает бронхолитическим эффектом.

Тимоген – синтетический дипептид, состоит из остатков глутамина и триптофана.

Оказывает стимулирующее действие на Т-лимфоциты и усиливает неспецифическую резистентность организма.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,01% раствора в упаковке по 5-10 ампул.

Вводят внутримышечно в течение 3-10 дней; взрослым по 50-100 мкг. При необходимости проводят повторный курс. Интраназальные капли применяют при ринитах 4-6 раз в сутки.

Тимопентин TP-5 – синтетический пентапептид. Усиливает функциональную дифференцировку, пролиферацию, продукцию интерлейкинов лимфоцитами.

Циметидин и ранитидин – блокаторы H-2 гистаминных рецепторов, угнетают Т-супрессоры, стимулируют Т-хелперы, экспрессию ИЛ-2 -рецепторов и синтез иммуноглобулинов.

Глатирамера ацетат (Glatiramer acetate) – смесь полипептидов из аминокислот L-глутамина, L-аланина, L-тирозина, L-лизина, имеющих сходство с основным белком миелина. Применяют при рассе-

яном склерозе п/к 20 мг 1 раз в сутки длительно. Осложнения: слабость, сердцебиение, тошнота, крапивница. Противопоказан при беременности.

Галавит (Galavit) – производное аминофталгидрозида с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Рекомендуются при вторичной иммунной недостаточности и инфекциях внутримышечно по 200 мг 1 доза, затем по 100 мг 2-3 раза в день до купирования интоксикации. Поддерживающий курс через 2-3 дня. Апробирован при фурункулезе, кишечных инфекциях, герпесе, химиотерапии рака; в ингаляциях при хронических бронхитах.

Гефон (Heron) – тетрапептид (Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu), флаконы по 0,01 г, 0,002 г лиофильный порошок, применяют водные растворы для орошения слизистых оболочек и перорально при кандидозах, вульвовагинитах – 0,02-0,04% водные растворы. Через 2-3 дня – курс 3 орошения. По 10 мг перорально ежедневно 1-3 мес при СПИДе 2-3 стадии ВИЧ-инфекции нормализует состав субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8), активирует синтез IgG-антител.

Глутоксим (Glutoxim) – бис (гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль, относится к синтетическим тимопоэтинам с полифункциональным эффектом: регулирует продукцию цитокинов и гемопоэтических факторов, индуцирует дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, восстановление их уровня, а также CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD56⁺ - ЕК через регуляцию редокс-состояния клеток. Вводят в/в на изотоническом растворе хлорида натрия, а также в/м, п/к по 10-30 мг ежедневно, курс – 50-300 мг.

За 5-7 дней до операции для предупреждения послеоперационных осложнений по 10-20 мг (1-2 мл – 1% раствор) ежедневно и 7-10 дней после операции.

За 4-7 дней до курса противоопухолевой химиотерапии по 30-50 мг/сутки. При тяжелых и тяжелых формах вирусного гепатита В, В+D по 20 мг/сутки в/в или в/м 30 дней. Рекомендован при туберкулезе, ХОБЛ, рецидивирующих инфекциях.

Противопоказания: беременность, непереносимость. Побочное действие – лихорадка.

Октреотид – синтетический аналог соматостатина, обладает антиферментными свойствами, подавляет провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1), применяют при деструктивных формах панкреатитов по 0,1 мг 3 раза в сутки подкожно в течение 5 суток.

Интерфероногены

Группа веществ стимулирует выработку эндогенного интерферона.

Гозалидон применяют перорально по 125 мг/кг как стимулятор синтеза интерферона и меньше – иммуномодулирующие дозы – по 1 таб в неделю 2-3 недели.

Камедон индуцирует альфа-интерферон. Вводят п/к 150 мг/кг в сутки дважды с перерывами 2-3 суток. Курс 2-3 недели.

Ларифан – индуктор β -интерферона в головном мозге после в/в введения. Обычно вводят в/м по 10 мг 1 раз/сутки 2 суток с перерывом 2-3 суток 2 недели. Стимулирует ЕК.

Амиксин – стимулирует образование α , β , и гамма-интерферонов, усиливает антителообразование, обладает антибактериальным и противовирусным эффектом. Применяют для лечения гепатита А и энтеровирусных инфекций (по 1 табл. – 0,125 г. для взрослых и 0,06 – для детей в течение 2 дней, затем делают перерыв 4-5 дней, курс лечения 2-3 недели), для профилактики вирусных инфекций – по 1 табл. 1 раз в неделю, 3-4 недели. Противопоказан при беременности, болезнях печени, почек.

Арбидол – противовирусный препарат. Оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В. обладает интерферониндуцирующей активностью и стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета.

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой белого или белого с кремовым оттенком цвета по 0,1 г, в упаковке 10 или 30 шт.

Для лечения вирусных инфекций назначают по 0,2 г три раза в день до еды в течение 3-5 дней, затем по 0,2 г 1 раз в неделю, в течение 3-4 недель.

Детям 6-12 лет по 0,1 г каждые 3-4 дня 3 недели профилактически в период эпидемии гриппа.

При лечении: детям – 0,1 3-4 раза в сутки 3-5 дней.

Противопоказан больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями печени и почек.

Неовир – натрия 10-метилкарбоксиметил-9-акридон.

Выпускается в виде стерильного раствора для инъекций в ампулах по 2 мл, содержащих 250 мг активного вещества в 2 мл физиологически совместимого буфера. Упаковка из 5 ампул.

Индуктирует синтез альфа-интерферона, активирует стволовые клетки, ЕК, Т-лимфоциты, макрофаги, снижает уровень ФНО.

В остром периоде герпес-инфекции 3 – инъекции 250 мг с интервалом 16-24 часа и еще 3 инъекции с интервалом 48 часов.

В межрецидивном периоде 1 инъекция в неделю в дозе 250 мг в течение месяца.

При урогенитальном хламидиозе 5-7 инъекций по 250 мг с интервалом 48 часов. Антибиотики назначают в день второй инъекции.

Циклоферон – 12,5% раствор для инъекций – 2 мл, таблетки по 0,15 г; мазь 5% по 5 мл. Стимулирует образование α , β , и γ -интерферонов (до 80 ЕД/мл), увеличивает уровень CD4⁺ и CD4⁺-Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Рекомендуются при ВИЧ-инфекции, цитомегаловирусной инфекции,

гепатитах, рассеянном склерозе, язвенной болезни желудка, ревматоидном артрите. Таблетки по 0,3-6 г 1 раз в сутки. Назначают при гриппе и респираторных инфекциях; мазь – при герпесе, вагинитах, уретритах.

Разовая доза 0,25-0,5 г в/м или в/в на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 день. Детям по 6-10 мг/кг/сутки – в/в или в/м.

Полигуацил. Стимулятор позднего интерферона. Эффективен при герпетических кератоконъюнктивитах и вирусных гепатитах, для профилактики гриппа и ОРВИ. Вводят интраназально, п/к, в/м или в виде глазных капель. Доза 10 мг/кг/сут через 5-6 дней в течение 2-3 недель. Противопоказан при красной волчанке, ревматоидном артрите.

Кагоцел – синтетический препарат на основе карбоксиметилцеллюлозы и полифенола – госсипола. Индуцирует синтез α и β -интерферонов. Уже после однократного приема они продуцируются в течение недели.

Ридостин – (см. выше) индуцирует синтез α и β -интерферона, уровень которого остается повышенным до 2-х суток.

Иммунофан и **дибазол** – (см. выше) тоже являются интерфероногенами.

Дипиридамол (пиридо-пиримидин) (курантил), сосудорасширяющее средство, применяемое при стенокардии по 0,05 2 раза в день с интервалом 2 часа один раз в неделю увеличивает уровень гамма-интерферона, купирует вирусные инфекции.

Ларифан – двуспиральная РНК фага F2 E. coli, индуцирует α/β интерферон с максимумом через 6-8 часов после введения. Обладает антибактериальным и противоопухолевым эффектами. Применяют 0,05% мази и ампулы по 10 мг разведенного порошка подкожно.

Анаферон – содержит низкие дозы антител к гамма-интерферону, поэтому обладает иммуномодулирующими свойствами. Применяют при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (грипп, ОРВИ) по 5-8 таблеток в 1-й день и по 3 на 2-й-5-й день. Для профилактики – по 0,3 г – 1 таблетка в течение 1-3 мес.

Препараты, получаемые из клеток и органов системы иммунитета

Тимические пептиды и гормоны

Важнейшей особенностью тимических пептидов (происходящих из эпителиодных, стромальных клеток, телец Гассалья, тимоцитов и др.) как гормонов является кратковременность и короткодистантность их действия на клетки-мишени. Этим во многом определяется терапевтическая тактика.

Лечебные препараты получают различными способами из экстрактов тимуса животных. Иммуномодулирующие свойства пептидов тимуса изучены в середине 70-х годов, когда впервые был получен лечебный препарат тимозин.

Идентифицировано несколько десятков пептидов из пятой фракции тимусного экстракта, в которой, по-видимому, в основном сосредоточены иммуномодулирующие активности. В табл. 9.2 приведены некоторые пептиды-препараты, полученные из тимуса, или обнаруженные в крови. Синтезировано много пептидов «похожих» на тимические со сходной активностью (см. предыдущий раздел).

Таблица 9.2

Свойства некоторых препаратов тимических гормонов

Препарат, природа препарата	Биологические свойства
Тимопозтины	Инициаторы дифференцировки Т-клеток
Тимопозтин пентапептид TP-5	Индуктор дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов костного мозга и крови
Тимозин-комплекс	Регулирует продукцию претимоцитов, стимулирует Т-лимфоциты в условиях супрессии
Тимулин-сывороточный тимический фактор	Увеличивает уровень цАМФ в Т-лимфоцитах
Тимостимулин (комплекс пептидов-TP-1)	Индуктирует дифференцировку Т-лимфоцитов
Сывороточный пептид тимуса	Усиливает дифференцировку предшественников лимфоцитов крови и костного мозга
Тимозин альфа-1	Индуктирует пролиферацию Т-клеток, угнетает продукцию ИЛ-2
Тималин	Нормализует уровень Т-клеток, усиливает дифференцировку Т-клеток, реакции ПЧЗТ
Тактивин	То же
Тимотропин (комплекс пептидов)	Усиливает пролиферацию Т-клеток

Тимусные пептиды обладают общим для всей группы свойством усиливать дифференцировку клеток лимфоидной системы, изменяя не только функциональную активность лимфоцитов, но и вызывая секрецию цитокинов, например ИЛ-2. Вместе с тем каждый препарат оказывает какое-то присущее только ему действие.

Синтетические аналоги выделенных и охарактеризованных пептидов тимуса имеют более узкий спектр действия, чем естественные комплексы. Так, тимозин в отличие от тималина усиливает ответ лимфоцитов на антигенный стимул, не изменяя продукцию ИЛ-2, в то время как альфа-1 тимозин угнетает продукцию последнего.

Многие иммуномодулирующие эффекты препаратов тимических пептидов вызываются непрямым действием на лимфоциты, поэтому заранее прогнозировать их эффект по действию их на клетки не всегда возможно.

Для проявления своих свойств тимусным пептидам достаточен краткий и всего лишь однотрехразовый контакт с Т-клетками.

Показаниями для назначения препаратов этой группы являются клинические и лабораторные признаки недостаточности СИ: инфекционные или другие синдромы, ассоциированные с иммунологической недостаточностью; лимфопения, снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, индекса соотношения CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов, пролиферативного ответа на митогены, депрессия реакций ПЧЗТ в кожных тестах и др.

Существуют несколько режимов введения лечебных препаратов тимусных пептидов. Их выбор зависит от клинико-лабораторных данных.

Тимусная недостаточность может быть *острой* и *хронической*. Острая тимическая недостаточность формируется при интоксикациях, физическом или психоэмоциональном стрессе, на фоне тяжело протекающих острых инфекционных процессов. Хроническая характеризует Т-клеточные и комбинированные формы иммунодефицитов. Тимусную недостаточность не следует корректировать иммуностимулирующими воздействиями, она должна замещаться препаратами тимусных пептидов-гормонов.

Заместительная терапия острой тимусной недостаточности обычно требует короткого курса в режиме насыщения тимусных пептидов на фоне симптоматической терапии. Хроническая тимусная недостаточность замещается регулярными курсами тимусных пептидов, при этом индивидуально подбираются как продолжительность введения и доза, так и конкретный препарат. Обычно первые 3-7 дней препараты вводят в режиме насыщения, а затем продолжают как поддерживающую терапию.

Врожденные формы иммунологической недостаточности Т-клеточного типа почти не поддаются коррекции тимическими факторами, как правило, из-за генетически детерминированных дефектов клеток-мишеней или продукции медиаторов (например, ИЛ-2 и ИЛ-3). Опыт лечения детей с первичными формами иммунодефицита тактивинном и тималином особенно хорошо иллюстрирует такого рода ограничение эффективности тимических гормонов.

Приобретенные иммунодефициты хорошо корректируются тимическими факторами, если генез иммунодефицита обусловлен тимусной недостаточностью и, как следствием, незрелостью Т-клеток. Однако тимусные пептиды не корректируют другие дефекты Т-лимфоцитов (ферментные и пр.).

Тимостимулин – комплекс полипептидов тимуса крупного рогатого скота, вводится в/м в дозе 1 мг на 1 кг массы в течение 7 дней, затем 2-3 раза в неделю. Такой режим введения был использован в терапии комбинированных форм первичной иммунологической недостаточности. При этих же формах иммунодефицита ТР-5 инъецируется в дозах 0,5 мг на 1 кг массы тела в день в течение 14 дней подряд, затем по 3 раза в неделю в течение 12 недель.

Клинический эффект сказывается не сразу, иногда отсрочка достигает нескольких месяцев. Наилучший клинический эффект наблюдается у больных при дефектах функциональной активности эффекторов клеточного иммунитета. Возможны аллергические реакции на препарат.

Тактивин – комплекс полипептидов тимуса телят. Выпускается в флаконах по 1 мл – 0,01% раствора. При хронических неспецифических заболеваниях легких оптимальная доза тактивина 1-2 мг/кг. Препарат вводится по 1 мл (100 мкг) подкожно в течение 5 дней, затем 1 раз в неделю в течение 1 мес. В дальнейшем проводятся 5-дневные ежемесячные повторные курсы. Рекомендуется при гнойно-септических процессах, лимфолейкозе, офтальмогерпесе, опухолях, псориазе, рассеянном склерозе и заболеваниях, ассоциированных с ИД. Препараты тимуса обычно не вызывают осложнений.

Лабораторный иммунокорректирующий эффект обнаруживается далеко не всегда; он заметен, как и в случае других иммуномодуляторов, тогда, когда исходный уровень какого-либо показателя снижен или повышен.

Тимактид – комплекс пептидов тимусов телят и ягнят. Применяют по 1 таб. ежедневно до еды под язык до полного рассасывания. Курс 5-7 табл.

Тимомодулин и **тим-увокал** — являются комплексом полипептидов тимуса крупного рогатого скота и сходны по эффектам с тактивинном.

Тималин – комплекс пептидов тимуса телят. Лиофилизированный порошок во флаконах по 10 мг растворяют в 1-2 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вводят в/м взрослым по 5-20 мг (30-100 мг на курс), детям до 1 г по 1 мг; 4-6 лет по 2-3 мг; 4-14 лет – 3,5 мг в течение 3-10 дней. Рекомендуется

при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, ожогах, язвах, инфекционной бронхиальной астме; болезнях, ассоциированных с ИД.

Препараты крови и иммуноглобулинов

Установлено, что гемотрансфузии аллогенной крови, совместимой только по эритроцитарным антигенам, обладают иммуносупрессивным эффектом при аллотрансплантации органов, а также уменьшают выживаемость больных раком.

Пассивная, заместительная иммунотерапия включает группу методов, основанных на введении больному извне готовых факторов СИ. Наиболее известный ее вариант – это лечение плазмой крови и аллогенными иммуноглобулинами. Терапевтическое применение иммуноглобулинов базируется на их физикохимических и биологических свойствах и изотипическом спектре. В клинической практике широко используются три вида препаратов человеческого иммуноглобулина широкого спектра действия: *нативная плазма, иммуноглобулин для внутримышечного введения и иммуноглобулин для внутривенного введения*. Каждый из этих препаратов имеет определенные преимущества и недостатки. Широко применявшиеся ранее ксеногенные препараты антител (лошадиная, козляная антисыворотка и др.) ввиду высокой реактогенности ныне используются редко по соответствующим показаниям (см. 7).

Аутогемотрансфузия служит альтернативой аллогенной гемотрансфузии. При плановых операциях рекомендуется (Шандер, 1999) заблаговременная заготовка аутокрови с введением эритропоэтина 1 раз в неделю в дозе 400 ед/кг 3 недели, а также рекомбинантных стимуляторов лейкопоэза (ГМ-КСФ), ИЛ-11, стимулирующего тромбоцитопоэза.

Лейкоцитарная масса используется в качестве средства заместительной терапии при иммунодефицитных состояниях по фагоцитарной системе.

Опыт трансфузий лейкоцитарной массы показал, что она обладает мощным медиаторным действием. Лейкомасса используется в терапии при тяжело протекающих острых и хронических инфекционных процессах.

Обычная доза лейкомассы составляет 3-5 мл на 1 кг массы тела.

Стволовые клетки – аутологичные и аллогенные, костномозговые и выделенные из крови, способны восстанавливать функции органов и тканей за счет дифференцировки в зрелые клетки.

Плазма крови нативная (жидкая, замороженная) содержит не менее 6 г общего белка в 100 мл, в т.ч. альбумина 50% (40-45 г/л), альфа 1-глобулина – 45%, альфа 2-глобулина – 8,5% (9-10 г/л), бета-глобулина 12% (11-12 г/л), гамма-глобулина – 18% (12-15 н/л). В ней могут содержаться цитокины, НL:A-антигены, растворимые рецепторы. Выпускается в стерильном виде во флаконах или пластиковых мешках по 50-250 мл.

Плазму нативную следует применять в день ее изготовления (не позднее 2-3 час после отделения от крови). Замороженную плазму можно хранить при температуре -25°C и ниже в течение 90 дней. При более высокой температуре сохранность плазмы ухудшается. Так, при температуре -10°C предельный срок хранения не превышает 30 дней.

Сухую (лиофилизированную) плазму ввиду снижения лечебной полноценности вследствие денатурации части нестабильных белковых компонентов, значительного содержания полимерных и агрегированных IgG, высокой пирогенности, нецелесообразно применять для иммунотерапии синдромов недостаточности антител. Сухая плазма может сохранять свое значение лишь как препарат скорой помощи при отсутствии нативной плазмы.

Плазму вводят внутривенно. Нативная жидкая плазма годна для немедленного применения, замороженную следует оттаивать в воде непосредственно перед применением при температуре $37-38^{\circ}\text{C}$. В жидкой плазме возможно появление хлопьев фибрина, которые не препятствуют переливанию, однако необходимы фильтры, предусмотренные в стандартных пластиковых системах для переливания.

Перед переливанием плазмы оценивают ее пригодность: появление в ней значительной мутности, массивных сгустков, тусклого, серовато-бурого цвета или неприятного запаха свидетельствует о недоброкачественности плазмы.

Переливание плазмы осуществляют с учетом совместимости по группам крови (ABO). В начале переливания необходимо проводить биологическую пробу и при обнаружении признаков реакции прервать трансфузию.

Нативная плазма обладает рядом преимуществ перед внутримышечным иммуноглобулином:

- можно быстрее достигнуть более высокого уровня иммуноглобулинов в крови больного;
- повышаются уровни иммуноглобулинов всех трех основных классов;
- отсутствует местный протеолиз в точке введения;
- внутривенное введение менее болезненно и реже осложняется кровотечением при геморрагическом синдроме; разовая доза иммуноглобулинов может быть значительно увеличена;
- иммуноглобулины плазмы менее агрегированы, поэтому системные реакции наблюдаются реже, чем при введении внутримышечного иммуноглобулина;
- проявляется дезинтоксикационный и осморегулирующий эффект, что особенно благоприятно при тяжелых инфекциях и диареях, нередко возникающих на фоне ИД.

Недостатком использования донорской плазмы для регулярной иммунотерапии является риск переноса вирусных инфекций, особенно вирусных гепатитов, а также вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других вирусов. Обязательный ныне серологический контроль доноров на антитела к ВИЧ не дает гарантии неинфекционности плазмы, так как известна серонегативная фаза заболевания.

Для обеспечения безопасности необходим отказ от случайных доноров и использование для регулярной плазматерапии тщательно обследованных и проверенных постоянных доноров, как правило, из числа родственников больного. Как показывают наблюдения, многолетняя ежемесячная донация 250-270 мл плазмы (с реинфузией донору суспензии аутологичных эритроцитов), не оказывает неблагоприятного воздействия на организм донора.

После иммунизации доноров соответствующими анатоксинами или вакцинами можно получить высокоактивные гипериммунные препараты, антистафилококковую, антисинегнойную, антипротейную плазмы крови и т.д.

Однако, вопрос о вирусобезопасности отечественных препаратов плазмы остается открытым, так как определение антигенов и антител ограниченного круга вирусов (ВИЧ, гепатиты и др.) не исключает возможности заражения другими.

Препараты иммуноглобулинов человека

Имуноглобулин человеческий нормальный внутримышечный (ВМИГ). Препараты изготавливаются из смеси более 1000 сывороток крови доноров, благодаря чему содержат широкий спектр антител разной специфичности, отражающий состояние коллективного иммунитета контингента доноров. Они имеют широкое применение для профилактики ряда инфекционных заболеваний: гепатита, кори, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита. Однако они малопригодны для заместительной терапии синдромов недостаточности антител при первичных и вторичных иммунодефицитах. Большая часть иммуноглобулина разрушается в месте введения, что, в лучшем случае, может вызвать полезную иммуностимуляцию.

Отбор сывороток с высоким титром антител определенной специфичности от специально иммунизированных, или переболевших соответствующей инфекцией доноров, позволил наладить выпуск гипериммунных внутримышечных иммуноглобулинов (противостафилококкового, противогриппозного, противостолбнячного, противоботулинического и др.), применяемых для специфической пассивной иммунотерапии.

Различные препараты иммуноглобулинов для внутримышечного введения (нормальные и гипериммунные), получают из донорской или плацентарной крови спиртовым осаждением при минусовых температурах. Их выпускают в виде $10\% \pm 16,5\%$ растворов белка, не менее 97% которого должно быть представлено гамма-фракцией (1 мл 10% ВМИГ приблизительно эквивалентен 0,6 мл 16,5%).

Внутривенные иммуноглобулины (ВИГ) четвертого поколения не имеют агрегатов, а содержат нативные молекулы, безопасны в плане переноса вирусных инфекций, позволяют проводить терапию более высокими дозами иммуноглобулинов.

Идсальный препарат ВИГ должен представлять собой нативный препарат иммуноглобулина с нормальным распределением подклассов, особенно IgG3, и сохранностью всех функций антител, свободный от примесей.

Препараты ВИГ четвертого поколения (октагам, альфаглобулин, полиглобин и др.) характеризуются высокой чистотой, нормальным распределением IgG по субклассам, достаточным присутствием IgG3, ответственным за нейтрализацию вирусов, активностью Fc-фрагмента, превышающей 100%. Для инактивации вирусов при их изготовлении используется не менее 2-х методов: сольвент-детергентная обработка и инкубация при кислотном pH или пастеризация при 60°C 10 часов в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем (обработка этанолом на холоду по Кону оказалась недостаточной для инактивации некоторых вирусов). Применение в качестве стабилизатора мальтозы делает возможным их применение у больных сахарным диабетом. Выпуск в жидком виде и возможность хранения при комнатной температуре позволяет при необходимости быстро использовать.

Показания к применению. Данные Европейской Фармакопеи, а также Департаментов регистрации лекарственных средств Европы и Америки суммируют их следующим образом.

Показания к применению ВИГ:

Заболевания, при которых эффект ВИГ убедительно доказан:

Первичные иммунодефициты: X-связанная агаммаглобулинемия; общий вариабельный иммунодефицит; транзиторная гипогаммаглобулинемия детей; иммунодефицит с гиперглобулинемией M; дефицит подклассов иммуноглобулина G; дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов; тяжелые комбинированные иммунодефициты всех типов; синдром Вискотта-Олдрича; атаксия-телеангиоэктазия; карликовость с избирательно короткими конечностями; X-связанный лимфопролиферативный синдром.

Вторичные иммунодефициты: гипогаммаглобулинемия; профилактика инфекций при хроническом лимфолейкозе; профилактика цитомегаловирусной инфекции при аллогенной пересадке костного мозга и других органов; синдром отторжения при аллогенной пересадке костного мозга; болезнь Кавасаки; СПИД в педиатрической практике; болезнь Жильена Баре; хронические демиелинизирующие воспали-

тельные полинейропатии; острая и хроническая иммуноная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), в том числе у детей и связанная с ВИЧ-инфекцией; аутоиммунная нейропения.

Заболевания, при которых ВИГ вероятно эффективен: злокачественные новообразования с дефицитом антител; профилактика инфекций при миеломной болезни; энтеропатии, сопровождающиеся потерей белка и гипогаммаглобулинемией; нефротический синдром с гипогаммаглобулинемией; неонатальный сепсис; тяжелая миастения; буллезный пемфигоид; коагулопатия с наличием ингибитора к фактору VIII; аутоиммунная гемолитическая анемия; неонатальная ауто- или изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура; постинфекционная тромбоцитопеническая пурпура; синдром антикардиолипиновых антител; мультифокальные нейропатии; гемолитико-уремический синдром; системный ювенильный артрит; спонтанный аборт (антифосфолипидный синдром); болезнь Шенлейна-Геноха; тяжелая IgA-нейропатия; стероидзависимая бронхиальная астма; хронический синусит; вирусные инфекции (Эпштейна-Барр, респираторно-синцитиальная, парво-, адено-, цитомегаловирусная и др.); бактериальные инфекции; рассеянный склероз; гемолитические анемии; вирусный гастрит; синдром Эванса.

Заболевания, при которых применение ВИГ, возможно, будет эффективным: нскупирующиеся судорожные припадки; системная красная волчанка; дерматомиозит; экзема; ревматоидный артрит; ожоговая болезнь; мышечная атрофия Дюшена; сахарный диабет; тромбоцитопеническая пурпура, связанная с введением гепарина; некротический энтероколит; ретинопатия; болезнь Крона; множественная травма; рецидивирующий средний отит; псориаз; перитонит; менингит; менингоэнцефалит.

Особенности клинического применения ВИГ. Существует несколько вариантов лечебно-профилактического применения иммуноглобулинов: заместительная терапия при ИД, осложненных инфекцией; иммунотерапия больных с тяжелой инфекцией (сепсис); подавляющая ИТ при аутоаллергических и аллергических заболеваниях.

Больным с ИД терапия иммуноглобулинами наиболее показана. Однако для разных форм ИД степень ее необходимости существенно отличается. Наиболее широко заместительная ИТ применяется при синдромах недостаточности антител. Антителосодержащие препараты являются обязательным компонентом иммунотерапии при синдромах тотального дефицита антител — пангипогаммаглобулинемии. Больные с субтотальным дефицитом антител, т.е. с глубокой гипоиммуноглобулинемией также нуждаются в регулярной заместительной терапии иммуноглобулинами. Защитный эффект наблюдается, когда у больных удастся создать постоянный уровень IgG выше 200 мг/дл. Некоторым больным необходима более высокая степень замещения антительного дефекта.

Гипогаммаглобулинемии обычно встречаются у детей с активными бактериальными инфекциями. В таких случаях ИТ следует проводить в режиме насыщения, одновременно с активной противомикробной химиотерапией. Достаточное насыщение можно получить последовательным переливанием нативной (свежей или криоконсервированной) плазмы в разовой дозе 15-20 мл/кг массы тела или ВИГ в разовой дозе 0,1-0,2 г IgG/кг массы больного; в среднем 1 введение в 4-5 дней. В начальный период интервалы между вливаниями могут быть 1-2 дня, в конце до 7 дней. Их количество зависит от глубины дефекта антител и интенсивности инфекционных осложнений. Достаточным оказывается 4-5 введений, так что за 2-3 недели больной в среднем получает 60-80 мл плазмы или 0,8-1,0 г ВИГ на 1 кг массы тела. За месяц переливается не более 100 мл плазмы или 1,2 г ВИГ на 1 кг массы тела больного.

После купирования обострений инфекционных проявлений у ребенка с гипогаммаглобулинемией, а также по достижению уровней не ниже 400-600 мг/дл следует переходить на режим поддерживающей заместительной ИТ. Клинически эффективное сохранение ребенка вне обострения очагов инфекции коррелирует с претрансфузионными уровнями выше 200 мг/дл (соответственно посттрансфузионный уровень на следующий день после переливания плазмы — выше 400 мг/дл). Это требует ежемесячного введения 15-20 мл/кг массы тела нативной плазмы или 0,3-0,4 г/кг ВИГ. Важно отметить, что для получения наилучшего клинического эффекта наибольшее значение имеют не максимальные концентрации IgG, достигнутые в режиме насыщения, а продолжительность и регулярность заместительной терапии. На протяжении 3-6 месяцев после завершения полного курса иммунотерапии в стационаре при амбулаторном проведении поддерживающей терапии, наблюдается постепенное нарастание полноты санации очагов хронической инфекции. Максимально этот эффект проявляется на 6-12 месяцев непрерывной заместительной иммунотерапии и сохраняется далее при благоприятной санитарно-эпидемиологической обстановке.

Заместительная терапия с успехом применяется для коррекции селективной недостаточности некоторых подклассов иммуноглобулинов, прежде всего IgG, дефицита цепей иммуноглобулинов. Однако диапазон колебания этих показателей даже у здоровых людей может быть весьма широким. Поэтому заместительную терапию в подобных случаях проводят по клиническим показаниям с учетом высокой эффективности этого метода терапии.

Заместительная ИТ ВИГ нередко имеет решающее значение при фагоцитарных и неклассифицированных формах ИД. Лечение инфекций у детей с помощью ВИГ имеет свои особенности: введение ВИГ при сепсисе должно начинаться как можно раньше, особенно недоношенных; доза IgG составляет не менее 500-800 мг/кг/сутки для уровня в крови 800 мг/дл, длительность лечения составляет не более 4-6 суток. При ИД с помощью ВИГ поддерживают уровень IgG — 4-5 г/л.

Интраглобин – ВИГ содержит в 1 мл 50 мг IgG и около 2,5 мг IgA, применяют при иммунодефицитах, инфекциях, аутоаллергических заболеваниях (АЗ).

Пентаглобин – ВИГ обогащен IgM и содержит: IgM – 6 мг, IgG – 38 мг, IgA – 6 мг в 1 мл. Применяют при сепсисе, других инфекциях, ИД: новорожденным 1,7 мл/кг/час по 5 мл/кг ежедневно – 3 дня; взрослым 0,4 мл/кг/час, затем 0,4 мл/кг/час, далее непрерывно 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/час в течение 72 часов – 5 мл/кг 3 дня, при необходимости – повторный курс.

Октагам – ВИГ содержит в 1 мл 50 мг белков плазмы, из них – 95% IgG; следы, менее 100 мкг IgA, и менее 100 мкг IgM. 90% IgG-мономеры, 8% - димеры. Близок к нативному IgG плазмы крови, присутствуют все субклассы IgG. Показания: врожденная агаммаглобулинемия, переменные и комбинированные ИД, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки, пересадка костного мозга.

При ИД вводят до уровня IgG в плазме крови 4-6 г/л. Начальная доза 400-800 мг/кг, с последующим введением 200 мг/кг каждые 3 недели. Для достижения уровня IgG 6 г/л необходимо ввести 200-800 мг/кг в месяц. Для контроля определяют уровень IgG в крови.

При тромбоцитопенической пурпуре вводят 0,8-1 г/кг и повторно на 3й день или по 400 мг/кг 2-5 дней.

Сандоглобулин – ВИГ: в 1 флаконе содержится 1, 3, 6 г иммуноглобулина.

КИП – комплексный иммуноглобулиновый препарат из сыворотки крови человека содержит IgG, IgA, IgM. Содержимое флакона разводят кипяченой водой и выпивают за 30 мин до еды, 1-2 раза в сутки в течение 5 суток. Назначают детям (с одномесечного возраста) и взрослым при кишечных инфекциях, дисбактериозах, для иммунокоррекции ИД.

Для лечения и профилактики инфекций дозы ВИГ зависят от вида инфекционного процесса. Как правило, его вводят как можно раньше. При цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) доза должна составлять 500 мг/кг еженедельно в течение 12 недель, потому что период полувыведения подкласса IgG3, ответственного за нейтрализацию вируса составляет 7 дней, а клинически инфекция проявляется между 4-12-й неделями после инфицирования. Одновременно назначают синергично действующие противовирусные препараты.

Для профилактики неонатального сепсиса у недоношенных детей весом от 500 до 1750 грамм рекомендуется вводить от 500 до 900 мг/кг/сутки IgG для поддержания его концентрации не менее 800 мг/дл под контролем уровня IgG в крови. Повышение уровня IgG сохраняется в среднем 8-11 дней после введения. Введение IgG беременным после 32 недели снижало риск инфекции у новорожденных.

Препараты ВИГ применяют и для лечения сепсиса особенно в сочетании с антибиотиками. Рекомендуемый уровень в крови более 800 мг/дл.

Применение препаратов, обогащенных IgM пока не выявило существенных преимуществ, хотя и показана их эффективность. Использование ВИГ, обогащенного антителами против конкретных вирусов и бактерий, полезно, но увеличивает стоимость препарата.

После аллогенной трансплантации костного мозга для профилактики ЦМВ и других инфекций ВИГ вводят еженедельно в течение 3 месяцев, а затем 500 мг/кг каждые 3 недели в течение 9 месяцев.

При лечении аутоиммунных заболеваний дозы составляют 250-1000 мг/кг в течение 2-5 дней или каждые 3 недели. Детям с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой вводят по 400 мг/кг 2 дня, взрослым - 1 г/кг в течение 2-х или 5 дней. Иногда рекомендуется вводить по 1 г/кг 3 дня, а затем по 500 мг/кг 1 раз в 3-4 недели для поддерживающей терапии.

Имуноглобулины (антитела) с супрессивной активностью могут использоваться для *подавления реакций иммунитета* (см. «Имунодепрессанты»).

Механизм действия иммуноглобулинов, как было впервые показано В.И. Новиковой (1974), при гнойно-септических заболеваниях зависит от состояния Fc-рецепторов лейкоцитов. Связываясь с ними, иммуноглобулины усиливают функции при инфекции, и, наоборот, угнетают при аллергии.

Антирезусный иммуноглобулин подавляет у резус-отрицательной женщины синтез антител против резус-положительного плода по типу обратной связи.

Антилимфоцитарные сыворотки получают путем иммунизации лошадей лимфоцитами человека. Используют для подавления трансплантационного иммунитета. С этой же целью и для подавления аутоиммунных реакций применяют моноклональные антитела мышей против лимфоцитов и цитокинов человека.

Таким образом, применяя определенные схемы, можно использовать вакцины и иммуноглобулины для стимулирующей, либо для угнетающей ИТ и ИП.

Дальнейшее создание более совершенных препаратов для пассивной ИТ и ИП связаны с получением *моноклональных антител* из клеток человека. Такие препараты будут обладать наиболее целенаправленным действием при минимальных осложнениях.

Для модификации иммунного ответа при ряде заболеваний применяют связывание некоторых ключевых его факторов моноклональными антителами. Ниже перечислены некоторые варианты использования таких моноклональных антител:

- антитела против CD3 Т-лимфоцитов для иммуносупрессии (Мабтера, Атема)
- против ФНО α и ИЛ-1 β при сепсисе (недостаточно эффективны)

- антитела против CD4+ лимфоцитов или ФНО α - в терапии ревматоидного артрита, других аутоиммунных заболеваний;
- антитела против рецепторов к интерлейкину 2 - при угрозе отторжения аллотрансплантата почки;
- антитела против IgE - при тяжелых аллергических реакциях.

Отмечаются большие перспективы этого нового метода иммунотерапии.

Механизм действия IgG состоит в специфическом и неспецифическом эффекте. Специфический связан с действием небольшого количества всегда присутствующих антител. Неспецифический - с иммуномодулирующим эффектом. Как нами было впервые показано (Новикова В. И., 1974) оба эффекта обычно опосредуются через Fc-рецепторы лейкоцитов. Сейчас этот механизм является общепризнанным. Связываясь с Fc-рецепторами лейкоцитов, иммуноглобулины активируют их, в частности фагоцитоз. Если среди молекул иммуноглобулина есть антитела, то они могут опсонировать бактерии или нейтрализовать вирусы.

Способ прогнозирования эффективности иммуноглобулиновых препаратов. Нами (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1974) было обнаружено, что лечебный эффект иммуноглобулиновых препаратов зависел от наличия Fc-рецепторов на лейкоцитах больных. На этой основе был разработан метод прогнозирования эффективности иммунотерапии препаратами плазмы крови и иммуноглобулинов. В крови больных перед лечением предварительно определяют количество лейкоцитов, несущих рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и способность к сенсibilизации антистафилококковыми иммунопрепаратами. При наличии 8% и более лимфоцитов и 10% и более гранулоцитов в количестве более 100 в 1 мкл крови, имеющих Fc-рецепторы, и положительной реакции на перенос сенсibilизации прогнозируют эффективность иммунотерапии.

Результаты по переносу иммунопрепаратом сенсibilизации лимфоцитам оценивают в реакции подавления миграции лейкоцитов, используя антигены, соответствующие антителам в антисыворотке, например, антигены стафилококка. Если антигены стафилококка подавляют миграцию лейкоцитов, обработанных антистафилококковой плазмой, но не подавляют миграцию лейкоцитов, обработанных нормальной плазмой, реакция считается положительной.

Предлагаемый способ позволяет прогнозировать эффективность как специфической (при использовании иммунных препаратов), так и неспецифической (по Fc-рецепторам) иммунотерапии - антисыворотками и иммуноглобулинами.

Побочные эффекты ВИГ. Быстрое введение ВИГ может вызвать головные боли, тошноту, рвоту, лихорадку, повышение артериального давления. Эти реакции обычно возникают в течение первого часа после введения. Они снимаются антигистаминными препаратами и кортикостероидами. Обратимая острая почечная недостаточность связана с высокой осмолярностью препаратов. Менее опасны препараты, близкие по осмолярности плазме крови.

Асептический менингит иногда возникал при использовании препаратов, содержащих аутоантитела и цитокины.

Гемолитическая анемия связана с наличием анти-D-изоагглютинина; гемолиз и ДВС-синдром встречается при использовании сверхвысоких доз ВИГ и наличии у больных антител к IgA, присутствующему в некоторых препаратах. В препаратах четвертого поколения (октагам) IgA менее 100 мкг/мл, но в препарате фирмы «Биотест» его более 1500 мкг/мл.

Препараты костного мозга, лейкоцитов и селезенки

Миелопид. Препарат получают из надосадочной жидкости культуры костномозговых клеток свиней. (Петров Р.В., Хайтов Р.М., 1998). Он содержит иммуномодуляторы костномозгового происхождения — миелопептиды. Из миелопида выделены (Михайлова А.А. и др., 1999-2001) миелопептид-1, коррегирующий дефекты иммунитета; миелопептид-2 (бивален) – стимулятор противоопухолевого иммунитета; миелопептид-3 (серамил) – стимулятор фагоцитоза; миелопептид-4 – обладает выраженной способностью стимулировать клетки-антителопродуценты. Мобилизует популяцию "молчащих" В-клеток к пролиферации, что сопровождается увеличением числа антителопродуцирующих В-лимфоцитов.

Миелопид стимулирует также пролиферацию клеток гранулоцитарного ряда и макрофагов в костном мозге. В состав миелопида, являющегося, как и другие иммуномодуляторы биологического происхождения, композицией множества биологически активных пептидов, входят также эндорфины-опиоиды, обладающие выраженными анальгезирующими свойствами, что существенно расширяет показания применения препарата.

Миелопид используется при лечении септических, затяжных и хронических инфекционных заболеваний бактериальной природы, поскольку обладает способностью усиливать синтез антител в присутствии антигенов. Он был апробирован также как иммуномодулятор при экстракорпоральной иммунофармакотерапии вторичных иммунодефицитов.

Миелопид (флакон 5 мг) вводят в/м ежедневно или через день. Разовая доза 0,04-0,06 мг/кг. Курс терапии состоит из 3-10 инъекций, выполняемых через день.

Берлопентин – комплекс пептидов костного мозга усиливает дифференцировку клеток СИ при иммунодефицитах. Применяют п/к по 2 мл 3 раза в неделю.

Лейкоцитарный фактор переноса («трансфер-фактор») группа биологически активных веществ, экстрагируемых из лейкоцитов здоровых или иммунизированных доноров при помощи многократных последовательных замораживаний и размораживаний.

Первоначально фактор получали от доноров с повышенной чувствительностью замедленного типа к туберкулину или стрептококку. Впоследствии было показано, что и другие антигены вызывают образование этого фактора, перенос которого в организм интактного человека вызывал образование гиперчувствительности замедленного типа.

Препарат готовится или непосредственно перед применением, либо на производствах службы крови. Одна единица препарата получается из клеточной взвеси 400 мл крови, содержащей не менее 6×10^9 мононуклеарных клеток. Полученная после разрушения циклами замораживания/размораживания, взвесь обрабатывается ДНК-азой в дозе 1 мг на 4 мл исходного объема, диализируется через мембрану в течение 3 дней.

Фактор переноса (ФП) плохо поддается стандартизации по критериям активности и содержанию активного начала - нуклеотидов. Его мол.масса 3500-10000, и помимо нуклеотидов он содержит пептиды и сахара. Важно, что фактор устойчив к действию РНК/ДНК-аз, трипсина и хемотрипсина – это позволяет вводить препарат в биологические среды, насыщенные протсазами.

Иммуностимулирующие эффекты ФП разнообразны: препарат препятствует развитию иммунологической толерантности, усиливает дифференцировку Т-клеток, хемотаксис нейтрофилов, образование интерферонов, синтез иммуноглобулинов (в основном класса М).

Неспецифическое действие ФП можно представить как сумму эффектов различных иммуномодуляторов. По своей активности он, по-видимому, в несколько раз сильнее левамизола. В то же время, как большинство других иммуностимуляторов биологического происхождения, ФП содержит в своем составе конкурентные активности, и поэтому применение в терапии иногда сопровождается противоположными ожидаемым эффектами.

Частично, ФП может быть заменен надосадочной жидкостью лейкоцитарной массы (см. ниже), в течение 3-4 ч находившейся при комнатной температуре. Должны быть соблюдены условия стерильности как при сохранении лейкоцитарной массы, так и при заборе надосадочной жидкости, а также исключен перенос вирусных инфекций (ВИЧ, гепатитов и др.).

Разовая доза составляет для взрослых 1-3 единицы сухого вещества. Используется в лечении первичных иммунодефицитов, особенно макрофагального типа и терапии вторичных иммунодефицитов лимфоидного типа (при дефектах дифференцировки и пролиферации Т-клеток, нарушении хемотаксиса и презентации антигенов). В отдельных случаях ФП стимулировал моноклональные иммуноглобулинопатии и развитие лимфом.

Выпускаются препараты: Transfer factor, Imreg-1, Hebertrans, аффинолейкин.

Аффинолейкин – комплексная фракция (м.м. 3-8 кДа) экстракта лейкоцитов 1000 доноров пастеризованная при 60°C 10 ч. Применяется при герпесе, гепатитах, рецидивирующих респираторных инфекциях. Вводят п/к по 1 ЕД детям, 2 ЕД взрослым (1 ампула – 1 ЕД) 1-3 раза в неделю в течение 3-6 недель.

Цитокины

Цитокины – группа биологически активных гликопептидов-медиаторов, выделяемых клетками СИ, а также фибробластами, клетками эндотелия, эпителия и другими. Выделено и охарактеризовано более 30 цитокинов. Среди них - интерлейкины, интерфероны, факторы роста и др.

Цитокины обладают различными регуляторными эффектами на клетки СИ (см. 1). Многие из них оказывают полипептидное влияние на разные клетки: стимулируют одни из них, подавляют – другие. Разные цитокины действуют оппозиционно, нередко ингибируя эффекты других: интерлейкины Тх 1 ингибируют эффекты цитокинов и функцию Тх 2 типа и, наоборот. Эти свойства цитокинов используются в иммунотерапии. Другое направление – ингибция продукции цитокинов для иммуносупрессии с помощью моноклональных антител или других средств.

Основные направления цитокинотерапии:

- ингибция продукции цитокинов воспаления (ИЛ-1, ФНО α) с помощью противовоспалительных средств и МАТ
- коррекция цитокинами недостаточности иммунореактивности (например, препараты ИЛ-2, ИЛ-1, интерфероны и др.)
- усиление цитокинами иммуностимулирующего эффекта вакцин
- стимуляция цитокинами противоопухолевого иммунитета и индукция образования новых цитокинов с помощью генов.

Группу интерлейкинов составляют более 20 цитокинов (ИЛ-1 – ИЛ-28), гены которых выделены из лимфоцитов человека и инкорпорированы в кишечную палочку или дрожжевые клетки, в которых они синтезируют белки, идентичные человеческим. После чего их выделяют и очищают от белков микробов. Такими генно-инженерными методами получают все препараты интерлейкинов.

Беталейкин – рекомбинантный ИЛ-1b, выпускается в ампулах по 0,001; 0,005 или 0,0005 мг (5 ампул). Стимулирует лейкопоз при лейкопениях, вызванных цитостатиками и облучением, дифферен-

цировку ИКК. Применяют в онкологии, при послеоперационных осложнениях, затяжных, гнойно-септических инфекциях. Вводят в/в капельно в дозе 5 нг/кг для иммуностимуляции; 15-20 нг/кг для стимуляции лейкопоза ежедневно на 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 60-180 мин. Курс – 5 инфузий.

Ронколейкин – рекомбинантный ИЛ-2. Ген – ИЛ-2 человека встроено в штамм пекарских дрожжей. Полипептид с м.м. 15,4 кДа.

ИЛ-2 – один из центральных факторов иммуногенеза с полипотентным эффектом. Показания: признаки иммунодефицита, гнойно-воспалительные заболевания, сепсис, перитонит, абсцессы и флегмоны, пиодермии, туберкулез, гепатит, СПИД, онкологические заболевания. Вводят в/в капельно в течение 4-6 часов 1-2 мл/мин на 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия при сепсисе по 25000 – 1000000 МЕ, при онкологических заболеваниях – 1-2 млн ЕД 2-5 раз с интервалами 1-3 дня по 250000 МЕ в 5 мл физиологического раствора вводят при синуситах в верхнечелюстную или лобную пазухи; инстилляцией в уретру при хламидиозе ежедневно по 50000 МЕ (14-20 суток); перорально при иерсиниозах и диареех по 500000 – 2500000 в 15-30 мл дистиллированной воды натощак ежедневно 2-3 дня.

Ампулы по 0,5 мг (500000 МЕ), 1 мг (1000000 МЕ).

Нейноген (филграстим) – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) стимулирует образование функционально активных нейтрофилов и частично моноцитов уже в первые 24 часа после введения, активизирует гемопоэз (для забора аутокрови и костного мозга с целью пересадки). Применяют при химиотерапевтических нейтропениях, для профилактики инфекций в дозе 5 мкг/кг/сутки в/в или п/к через 24 часа после цикла лечения в течение 10-14 дней. При врожденной нейтропении 12 мкг/кг в сутки п/к ежедневно.

Лейкомакс (молграмостим) – рекомбинантный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Применяют при лейкопениях в дозе 1-10 мкг/кг/сутки, подкожно по показаниям.

Граноцит (ленограстим) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, стимулирует пролиферацию предшественников гранулоцитов, нейтрофилов. Применяют при нейтропениях по 2-10 мкг/кг/сутки в течение 6 дней.

Рекомбинантный ИЛ-10 вводили (Chernoff et al 1995) внутривенно однократно добровольцам в дозе 1, 10, 25 мкг/кг и наблюдали угнетение Т-клеток (снижение CD3⁺Т, CD4⁺Т, CD8⁺Т, их пролиферации) и провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ФНОα).

Лейкинферон – представляет собой комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа и включает ИФН-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, МИФ и ЛИФ в их естественном отношении, которое не нарушается в процессе очистки. Разовая доза ЛФ (одна ампула) продуцируется всего из 20 млн. индуцированных лейкоцитов. Такое же количество клеток содержится в 4-5 мл крови. В ЛФ присутствует 10000 МЕ ИФН-α, 2000 МЕ ИЛ-1, более 10000 ед. МИФ. Колебания уровня этих факторов в различных сериях не существенны и мало влияют на иммунобиологическое действие.

При бактериальных инфекциях курс лечения должен быть интенсивным (через день по одной амп., в/м) и лишь при восстановлении иммунитета поддерживающим (2 раза в неделю по 1 амп., в/м).

При смешанных инфекциях, когда участие вирусов весьма вероятно (например, те же урогенитальные инфекции), лейкинферон должен всегда применяться в комплексе с интерфероном (но в меньшей дозе — 0,25-1,0 млн МЕ).

Цитокинотерапия путем локального применения естественного комплекса медиаторов-цитокинов (Ковальчук и др., 1995, 1997). Применяют три типа препаратов: аутологичный комплекс цитокинов (из аутологичной крови); ксеногенный (свиной); очищенные фракции. Для получения препаратов цитокинов используют надосадочную жидкость стимулированных мононуклеаров крови. Комплекс цитокинов при местном применении уменьшает воспаление, отек, ускоряет эпителизацию ран.

Суперлимф представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1, 2, 6), фактора некроза опухоли α (ФНОα), фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора роста β (ТФРβ). Препарат применяется местно ежедневно в количестве 0,5-1,0 мл (50-100 мкг/мл) в зависимости от размера раны.

Интерфероны

Известно около 20 биологически активных гликопротеинов, разнообразных по структуре и биологическим свойствам. Каждая из идентифицированных субстанций контролируется отдельным геном. В таблице 9.3 представлена классификация интерферонов по их происхождению.

Механизм иммуномодулирующего действия интерферонов реализуется через усиление экспрессии рецепторов мембран клеток и через вовлечение в дифференцировку. Они активируют ЕК, макрофаги, гранулоциты, ингибируют опухолевые клетки. Эффекты разных интерферонов отличаются. Интерфероны I типа – α и β – стимулируют экспрессию на клетках HLA-антигенов I класса, а также активируют макрофаги, эпителиальные клетки, фибробласты. Интерферон-гамма II типа усиливает функции макрофагов, экспрессию HLA-DR антигенов II класса, цитотоксичность ЕК и Т-киллеров.

Биологическое значение интерферонов не ограничивается только выраженным противовирусным эффектом, они проявляют антибактериальную и иммуномодулирующую активность.

Классификация интерферонов

Источник интерферона	Препарат	Клетка-мишень	Эффект
Лейкоциты	α -интерферон (эгиферон, валферон)	Инфицированная вирусом клетка, макрофаги, ЕК, эпителий	Антивирусный, антипролиферативный
Фибробласты	β -интерферон (фиблoferен, бетаферон)	Инфицированная вирусом клетка, макрофаги, ЕК, эпителий	Антивирусный, антипролиферативный
T-, B-клетки или ЕК	γ -интерферон (гаммаферон, иммуноферон)	T-клетки и ЕК	Усиление цитотоксичности, антивирусный HLA-DR
Биотехнология	рекомбинантный α_2 -интерферон (реоферон, интрон А)	То же	То же
Биотехнология	ω -интерферон	То же	Противовирусный, противоопухолевый

Интерфероновый статус иммунокомпетентного человека в норме определяется следовыми количествами этих гликопротеинов в крови (< 4 МЕ/мл) и на слизистых оболочках, но лейкоциты здоровых людей при антигенном раздражении обладают выраженной способностью синтезировать интерфероны. При хронических вирусных заболеваниях (герпес, гепатит и др.) способность к выработке интерферонов у больных снижена. Наблюдается синдром дефицита интерферона. В то же время у детей в случаях первичных иммунодефицитов лимфоидного типа интерферонная функция лейкоцитов сохранена.

При антигенном стимуле в норме вырабатываются все типы интерферонов, однако наибольшее значение для местного противовирусного иммунного статуса имеет, конечно, титр α -интерферона. По этой причине, видимо, этот тип интерферона и был первым внедрен в практику.

Интерфероны в дозах до 2 млн МЕ оказывают иммуностимулирующий эффект, а их высокие дозы (10 млн МЕ) вызывают иммуносупрессию (Сизякина Л.П., Андреева И.И., 2004).

Все препараты интерферонов могут вызывать лихорадку, гриппоподобный синдром, нейтропению и тромбоцитопению, алопецию, дерматиты, нарушения функции печени и почек и ряд других осложнений.

Лейкоцитарный α -интерферон (эгиферон, валферон) популярен в качестве профилактического препарата в форме местных аппликаций на слизистую оболочку в эпидемические периоды и при лечении ранних стадий острых респираторных и других вирусных заболеваний. При вирусных ринитах необходимо введение интраназально достаточной большой дозы (3×10^6 МЕ) 3 раза в день в ранний период заболевания. Препарат быстро выводится со слизью и инактивируется ее ферментами. Применение его более недели может вызвать усиление воспаления.

Глазные интерфероновые капли используют при вирусных поражениях глаз.

Интерферон- β (бетаферон) применяют для лечения рассеянного склероза. Тормозит репликацию вирусов, активирует супрессоры иммунного ответа.

Авонекс – интерферон-бета 1a, флаконы по 6 млн МЕ. Применяют при рассеянном склерозе в/м по 6 млн МЕ 1 раз в неделю. Осложнения, характерные для интерферонов, местные реакции.

Человеческий иммунный γ -интерферон (гаммаферон) обладает прямыми цитотоксическими эффектами, модулирует активность многих субпопуляций T-лимфоцитов и активирует B-клетки. При этом препарат может вызывать угнетение антителогенеза, фагоцитоза и модифицировать ответ лимфоцитов.

Эффект γ -интерферона на T-клетки периферической крови человека держится до 4 недель. Это обстоятельство необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности повторных курсов терапии γ -интерфероном. Применяют при псориазе, ВИЧ-инфекции, atopическом дерматите, опухолях.

Дозы препаратов интерферона для парентерального введения подбираются индивидуально, так как их диапазон необычайно широк: от нескольких тысяч единиц на 1 кг массы тела до нескольких миллионов единиц на 1 инъекцию. Курс 3-10 инъекций. Побочные реакции: гриппоподобный синдром.

Рекомбинантный интерферон альфа-2В (интрон А) назначают при следующих заболеваниях:

множественная миелома – подкожно 3 раза в неделю (каждый 2-й день), начиная с дозы 2×10^6 МЕ/м². В зависимости от индивидуальной чувствительности доза постепенно увеличивается до максимально переносимой ($5 \times 10^6 - 10 \times 10^6$ МЕ/м²) и вводится 3 раза в неделю;

саркома Капоши — по 50×10^6 МЕ/м² подкожно ежедневно в течение 5 дней, в последний из этих 5 дней проводится 30-минутная в/в инъекция суточной дозы интрона А, затем следует перерыв в 9 дней, после чего курс повторяется независимо от переносимости препарата;

злокачественная меланома – по 10×10^6 МЕ п/к 3 раза в неделю через день не менее 2 месяцев;

волосато-клеточный лейкоз – п/к по 2×10^6 МЕ/м² 3 раза в неделю (каждый 2-й день) на протяжении 1-2 месяцев;

папилломатоз, вирусный гепатит – используется начальная доза 3×10^6 МЕ/м² 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев в первом случае (и только после хирургического удаления папиллом) и 3-4 месяца – во втором случае.

Роферон-А – рекомбинантный интерферон – альфа 2а вводят в/м (до 36 млн МЕ) или п/к (до 18 млн МЕ). При волосато-клеточном лейкозе – 3 млн МЕ/сутки п/к или в/м 16-24 недели; миеломная болезнь – 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м; саркоме Капоши и почечноклеточной карциноме – 18-36 млн МЕ в сутки; вирусном гепатите В – 4,5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю 6 мес.

Виферон – рекомбинантный интерферон альфа 2в применяют в виде свечей (по 150 тыс МЕ, 500 тыс МЕ, 1 млн МЕ), мазь (40 тыс МЕ в 1 г). Назначают при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей (ОРВИ, пневмония, менингит, сепсис и др.); при гепатитах, при герпесе кожи и слизистых оболочек (мазь 2-3 раза в сутки). Детям свечи по 150 тыс МЕ 1 x 3 раза через 8 часов 5 дней. При гепатитах – по 500 тыс МЕ.

Реальдирон – рекомбинантный интерферон 2в. В ампулах по 1, 3, 6 млн МЕ. Применяют при острых гепатитах 1 млн МЕ 2 раза в сутки 5-6 дней; хроническом активном гепатите В – 3-6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес; лейкозах – 3-9 млн МЕ 3 раза в неделю.

Реаферон (интераль) рекомбинантный интерферон $\alpha 2A$ назначают при гепатите В, вирусных менингоэнцефалитах внутримышечно по $1-2 \times 10^6$ МЕ 2 раза в день 5-10 дней, затем дозу снижают. При гриппе, кори может применяться интраназально; при генитальном герпесе – мазь ($0,5 \times 10^6$ МЕ/г), опоясывающем – внутримышечно по 1×10^6 МЕ в день 3-10 дней. Используют также для лечения опухолей.

Препараты интерферонов при местном применении редко вызывают побочные реакции и осложнения. Только у больных с аллергическими заболеваниями описаны бурные местные отеки. Препараты же для парентального введения могут вызвать помимо обострения основных заболеваний тяжелые токсические реакции, а также лейко- и тромбоцитопению. Описаны случаи развития на фоне применения интерферонов алопеций.

Создан рекомбинантный омега-интерферон, обладающий выраженным противоопухолевым действием.

Пегассис – интерферон альфа-2b в смеси с полиэтиленгликолем (ММ 12 kDa) обладает высокой противовирусной активностью. Применяют при хроническом гепатите С по 180 мкг 1 раз в неделю подкожно; 48 недель.

Биостимуляторы различного происхождения

Многие сигналы, связывающие ЦНС и иммунную систему передаются биологически активными веществами, выполняющими в ЦНС функции нейтромедиаторов и нейромодуляторов, а в периферических тканях – функции гормонов. К ним относят: *гормоны, биогенные амины и пептиды*.

Нейро-регуляторные биологические медиаторы и гормоны влияют на дифференцировку лимфоцитов и их функциональную активность. Например, аденогипофиз секретирует такие иммуностропные медиаторы как соматотропин, адренокортикотропный гормон, гонадотропные гормоны, группу тиреотропных гормонов, а также специальный гормон – *фактор роста тимоцитов*.

Соматотропин. Нормализует выделение тимических гормонов. При исходной нормальной функции тимуса введение соматотропного гормона приводит к усилению антителогенеза, гиперчувствительности замедленного типа, дифференцировки Т-лимфоцитов. При недостаточности соматотропного гормона, ассоциированной с другими генетическими дефектами возникает одна из тяжелейших форм первичной иммунологической недостаточности – комбинированный иммунодефицит с дефектами скелета, сочетающийся с эндокринопатией.

Тиреоидные гормоны. Установлена связь между уровнем гормонов этой группы и активностью фагоцитарной системы и антителообразования. Встречаются сочетания хронической кандид-инфекции и гипо- и гипопаратирозидизма. Кандидная инфекция указывает на иммунологическую недостаточность, вызванную нарушением функции щитовидной и паращитовидных желез.

Гепарин – сульфатированный кислый мукополисахарид с М.М. 16-20 kDa, стимулирует гемопоэз, усиливает выход лейкоцитов из костномозгового депо и повышает функциональную активность клеток, усиливает пролиферацию лимфоцитов в лимфоузлах, повышает резистентность эритроцитов периферической крови к гемолизу. В обычных терапевтических дозах используется как антикоагулянт (20-60 тыс. ЕД) для профилактики и лечения тромбозов в/в капельно; по 5-10 тыс ЕД как фибринолитическое и дезагрегирующее тромбоциты средство. Обладает слабым иммуносупрессивным эффектом. В таких дозах обладает слабым иммуносупрессивным эффектом, но может усиливать действие стероидов и цитостатиков.

При внутрикожном применении у больных в несколько точек в малых дозах от 200 до 500 ЕД оказывает иммунорегулирующий эффект – нормализует сниженный уровень лимфоцитов, их субпопуляционный спектр; оказывает при этом стимулирующее действие на нейтрофилы (Новиков Д.К. и др., 1987).

Альфетин – препарат альфафетопротейна (АФП) один флакон (ампула) содержит 75 ± 15 АФП и 5 ± 1 мг реополиглобина. Применяется при ХНЗЛ, туберкулезе, онкозаболеваниях. Вводят 1 мкг/кг массы/сутки 30 суток в/в или в/м.

Деринат натрия – вытяжка из молок островных рыб, включающая натриевую соль нативной ДНК, растворенную в 0,1% растворе хлорида натрия. Применяется 1,5% раствор в/м по 5 мл (ампула) через день 5-10-15 инъекций на курс. Рекомендуются как стимулятор СИ, Т- и В-лимфоцитов, стабилизатор гемопоза, при цитопениях, при гинекологических заболеваниях, опухолях, урологических заболеваниях, язвенной болезни желудка, других заболеваниях.

Трасилон, контрикал, ϵ -аминокапроновая кислота повышают поглотительную и бактериальную активность нейтрофилов.

Витамины

Под влиянием витаминов изменяется активность биохимических процессов в клетках, в том числе и иммунологических. Некоторые формы иммунологической недостаточности ассоциируются с дефицитом тех или других витаминов. Примером может быть первичная форма дефекта фагоцитоза — синдром Чедиака-Хигаси. При этом заболевании прием витамина С в дозе 1 грамм в сутки в течение нескольких недель активизирует ферментные окислительно-восстановительные системы до стадии компенсации бактерицидной функции нейтрофилов и макрофагов. Содержится в растениях (плоды шиповника, капуста, лимоны, хрен, фрукты, ягоды и др.).

Аскорбиновая кислота нормализует активность Т-лимфоцитов и нейтрофилов у больных с исходно сниженными показателями. Однако высокие дозы (10 г) вызывают иммунодепрессию.

Витамин В₁ – тиамин, содержится в дрожжах пивных очищенных (0,014 г/л), зародышах пшеницы, овса, гречихи, в хлебе грубого помола (отрубях). Суточная потребность для взрослых – 1,2-2,1 мг, для детей в зависимости от возраста – 0,3-1,5 мг. В медицине используют тиамин бромид и тиамин хлорид; влияют на нервную проводимость, применяют при нарушении всасывания в кишечнике. Парентерально начинают введение с малых доз – 0,5 мл 5% или 6% раствора, возможны и аллергические реакции, поэтому не рекомендуется водить с витамином В₁₂ (цианокобаламин – усиливает их).

Витамин В₂ – рибофлавин содержится в мясных и молочных продуктах. При его недостатке возникает гипорибофлавиноз – снижение аппетита, потеря массы тела, слабость, резь в глазах, светобоязнь, себорейный дерматит. Суточная потребность для взрослых – 1,5-2,2 мг, для детей 0,4-1,8 мг. Применяют при лучевой болезни, астении, нарушениях функции кишечника, заболеваниях глаз внутрь 0,005-0,01 г 1-3 раза в день 1-1,5 мес. Детям – по 0,02-0,005 г в день в зависимости от возраста. Входит в состав поливитаминных препаратов.

Витамин В₆ – пиридоксин – содержится в неочищенном зерне злаков, овощах, рыбе, мясе, молоке, печени, яичном желтке, дрожжах. Частично синтезируется микрофлорой кишечника. Активно участвует в метаболизме аминокислот и гистамина. Суточная потребность – 2 мг, для детей – 0,2-2 мг. Применяют при лейкопениях, заболеваниях нервной системы, атеросклерозе, сахарном диабете, гепатитах, дерматитах, опоясывающем лишае. Назначают внутрь после еды п/к, в/м или внутривенно 0,02-0,03 г 1-2 раза в день, детям – соответственно возрасту, курс 1-2 мес.

Витамины группы В, особенно В₁ и В₆, при компенсации их дефицита в клетках периферической крови усиливают цитотоксическую активность Т-клеток. Дефицит витамина В₆ вызывает ее снижение.

Цианокобаламин, витамин В₁₂ синтезируется микрофлорой кишечника, накапливается в печени, почках, дополнительно поступает с мясом. Превращается в коферментную форму – аденозилкобаламин (кобамид), служит фактором роста, необходимым для гемопоза, активизирует обмен углеводов и липидов. Применяют при анемиях различного генеза (Аддисона-Бирмера, после резекций желудка, апластических, токсических и др.), при лучевой болезни, заболеваниях печени, невритах, дерматитах. Вводят в/м, п/к, внутривенно и интрапупальбно по 0,1-0,5 мг и более через день или ежедневно 7-20 дней, затем при необходимости через 5-7 дней и далее 2-4 раза в месяц. Регулярно делают анализ крови, при эритро- и лейкоцитозе дозу уменьшают или прекращают введение. Противопоказан при тромбоцитопениях.

Кислота фолиевая содержится в свежих овощах (шпинате, томатах, бобах и др.), печени и почках; синтезируется микрофлорой кишечника. В организме превращается в тетрагидрафолиевую кислоту – кофермент, участвующий в метаболизме. Как и В₁₂ стимулирует гемопоз, синтез аминокислот и нуклеиновых кислот. Применяют при анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и лучевой терапией; при пернициозной анемии вместе с В₁₂. Вводят взрослым по 0,005 г в сутки, курс 20-30 дней.

Рутин – витамин Р относится к флавоноидам, содержится во многих растениях, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров. Поэтому применяют при геморрагических диатезах, лучевой болезни, гломерулонефритах, аллергии. Назначают по 0,02-0,05 2-3 раза в сутки.

Кислота никотиновая – витамин РР, содержится в мясе, рыбе, дрожжах, овощах. Служит простатической группой кодегидразы I (дифосфопиридиннуклеотида – НАД) и кодегидразы II – трифосфопиридиннуклеотида – НАДФ, которые являются переносчиками водорода и фосфата. Суточная потребность – 16-28 мг, детям – 5-20 мг. При недостаточности возникает пеллагра. Обладает гипополипдемической

активностью, профилактически назначают по 0,015-0,025 г в день, для лечения – 0,1 г 2-4 раза в день 15-20 дней.

Витамин Е – (токоферола ацетат, α -токоферол) содержится в подсолнечном, кукурузном, соевом, облепиховом масле, в яйцах, молоке, мясе. Обладает антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами, применяют при мышечных дистрофиях, нарушении половой функции, при химиотерапии. Назначают внутрь и внутримышечно по 0,05-0,1 г в сутки 1-2 мес. Назначение витамина Е в суточной дозе 300 МЕ 6-7 дней перорально увеличивает количество лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов. В комбинации с селеном витамин Е увеличивал количество антителообразующих клеток. Считают, что витамин Е изменяет активность липо- и циклооксигеназ, усиливает продукцию ИЛ-2 и иммунитет, ингибирует рост опухолей.

Токоферол в дозе 500 мг ежедневно нормализовал показатели иммунного статуса.

Витамин А (ретинол) является производным ретиноловой кислоты и относится к группе ретиноидов. Содержится в сливочном масле, яичном желтке, печени (особенно трески). В растениях (морковь, салат, зеленый лук, смородина и др.) содержится предшественник (провитамин) витамина А - β каротин, который в организме превращается в витамин А. Суточная потребность для взрослых – 1 мг (1000 мкг), для детей – 400-1000 мкг. Лечебные дозы для взрослых – 33000 МЕ (0,01 г) – 100000 МЕ в сутки, детям – от 1000 до 25000 МЕ/сутки в зависимости от возраста. Применяют ретинола ацетат и ретинола пальмитат в драже, таблетках, растворах и комплексе с другими витаминами (аевит, аэровит, ревит, ундевит, компливит и др.).

Веторон – (β каротин) применяют по 8-10 кап 2 раза в день.

Витамин D супрессирует гуморальный и Т-клеточный иммунитет, но стимулирует фагоцитоз. Его эффект опосредуется метаболитом (1,25-дигидроксивитамин D₃), связывающимся с соответствующим рецептором, который появляется на активированных лимфоцитах.

Поливитаминовые препараты

Аевит – раствор в масле, в 1 мл – 35 мг (100000 МЕ) ретинола ацетата и 100 мг α -токоферола (витамин Е). Внутрь по 1 капсуле (0,2 мл) 2-3 раза в день.

Ундевит – драже (ретинол ацетат 0,001 г – 3300 МЕ, тиамин хлорида – 0,002 г, рибофлавин – 0,002 г, пиридоксин гидрохлорида – 0,003 г, цианокобаламина – 2 мкг, никотинамида – 0,02 г, рутина – 0,01 г, токоферола ацетата – 0,01 г, кислоты фолиевой – 0,0005 г, кальция пикотената – 0,03 г, кислоты аскорбиновой – 0,075 г). Внутрь после еды для профилактики по 1 драже 2-3 раза в день, а для лечения 2 драже 3 раза в день 20-30 дней.

Известно много комплексных препаратов витаминов: гептавит, аэровит, гексавит, гендевит, квадевит. Некоторые одновременно включают микроэлементы: квадевит (по 1 таблетке 3 раза в день после еды), глутамевит (внутри через 30 мин после еды по 1-3 таблетки 2 раза в день 2-4 недели). Импортные препараты: витаминекс, витрум, витергин, комбевит С, мульти-табс, мультивитамин, юникап, супрадин (шипучие табл) и др. Растительные витаминные препараты: масло шиповника (внутри по 1 чайной ложке 2 раза в день), масло облепиховое (по 1 чайной ложке 2-3 раза в день), сборы витаминные №1 (шиповник + смородина), №2 (шиповник + рябина), заваривают кипятком и настаивают 1 час, применяют по полстакана 3-4 раза в день.

Все витамины и их комплексы оказывают иммуностимулирующий эффект при гиповитаминозах, однако их избыточные дозы могут вызывать побочные эффекты.

Мумиё. Минеральный и органический продукт содержит более 30 химических и микроэлементов, окиси металлов, аминокислоты, эфирные масла, витамины, смолоподобные вещества. Встречается в горных скалах, пещерах, в очищенном виде темно-коричневая клейкая масса со специфическим запахом, горького вкуса, в воде растворяется с небольшим осадком. Усиливает обмен, регенерацию, пролиферацию клеток, обладает защитно-адаптогенным действием на организм, стимулирует иммунные реакции (фагоциты, Т- и В-лимфоциты, уровень иммуноглобулинов). Препараты мумие обладают иммуностимулирующим эффектом на Т-клетки независимо от исходного уровня и состояния этих клеток. Применяют внутрь натощак по 0,2-0,4 г в сутки перед сном (величина пшеничного зерна) в зависимости от массы тела: до 70 кг – 0,2 г; до 80 кг – 0,3 г; более 90 кг – 0,4-0,5 г. Разводят 1:20 в молоке, в соках или теплой воде, добавляют мёд. Курс 10-20 дней (от 1-25 г). Лечение можно повторять.

Микроэлементы. Биологический и иммуномодулирующий, эффект микроэлементов обусловлен тем, что они входят в состав многих ферментов и гормонов клеток, ионных каналов, по которым сигналы с мембраны клеток передается в цитоплазму.

В зависимости от ферментативных систем, в которых участвует микроэлемент, существует избирательность его иммуномодулирующих эффектов на различные субпопуляции клеток СИ.

Цинк имеется инсулине и многих ферментах и гормонах.

Цинк ацетат (10 мг 2 раза в день, 5 мг до 1 месяца) является стимулятором антителогенеза и гиперчувствительности замедленного типа. Цинк-тимулин считается одним из основных гормонов тимуса. Препараты цинка повышают резистентность к респираторным инфекциям. При дефиците этого микроэлемента определяется количественный дефицит антитело-продуцирующих клеток, дефекты синтеза субкласса IgG₂ и IgA. Описана отдельная форма первичной иммунологической недостаточности – "энтеропатический акродерматит с комбинированной иммунологической недостаточностью", которая почти

целиком коррегируется приемом препаратов цинка, например, сульфата цинка. Прием препарата осуществляется постоянно. Сначала проводится курс насыщения, в последующем – больной нуждается в постоянном приеме поддерживающих доз.

Дефицит цинка развивается у людей, длительное время находящихся на парэнтеральном питании (в послеоперационном периоде, после голодания и пр.), а также у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, что сопровождается недостатком цинк-тимулина - гормона тимуса.

Применяют: окись цинка в порошке после еды с молоком (детям с женским!), с соками. При акродерматите – 200-400 мг в сутки, затем снижают – 50 мг/сутки детям, для грудных детей 10-15 мг/сутки, подросткам и взрослым – 15-20 мг/сутки.

Профилактически детям – 0,15 мг/кг/сутки.

Высокие дозы вызывают отравление цинком (рвота, тошнота).

Литий обладает психотропным и иммуотропным эффектом, подавляет активность магний-зависимой аденилатциклазы и снижает уровень цАМФ. Хлорид лития в дозе 100 мг/кг или карбонат лития в возрастной дозе на прием, вызывают иммуномодулирующий эффект при иммунологической недостаточности, обусловленной дефицитом этого микроэлемента. Литий усиливает гранулоцитопоз, продукцию КСФ костно-мозговыми клетками, что используется в терапии гипопластических состояний кроветворения, нейтропении и лимфопении. Активирует фагоцитоз. В терапии таких состояний используется другая схема применения препарата: дозу постепенно повышают со 100 мг до 800 мг/сутки, а затем снижают до исходной. Литий может вызывать побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Медь – кофактор ферментов, подавляет свободнорадикальные реакции, защищая клеточные мембраны, стимулирует активность Т-хелперов. Потребность – 2-3 мг/сутки.

Меди сульфат – у недоношенных 0,1-0,5 мг/кг предупреждает анемию и гипотрофию.

Осложнения – гастроэнтерит.

Применение: меди сульфат порошок детям 1% раствор по 5-15 кап в молоке во время еды 2-3 раза в день.

Селен усиливает функциональную активность Т-супрессоров, защищает клеточные мембраны пероксидного окисления. В целях замещения дефицита этого микроэлемента используют дозу 0,4 мг/кг массы тела на прием.

Железо оказывает иммуностимулирующий эффект, особенно заметный при железодефицитных состояниях, усиливает синтез ДНК. Помимо гемоглобина, ферментов тканевого дыхания оно входит в состав транспортных белков трансферрина и гаптоглобина, участвующих в реакциях врожденного иммунитета. Дефицит железа сопровождается уменьшением массы тимуса, селезенки и печени, угнетением синтеза белков и антител. Суточная потребность железа – 6-7 мг.

Микроэлементы полезно назначать в виде комплексов различных элементов.

Капли Береша плюс являются концентратом более 20 микроэлементов в оптимальном соотношении. Они усиливают функцию тимуса и Т-клеток. Назначают при вторичных ИД по 15 капель (разбавленных водой или соком) на 60 кг массы тела утром и днем после еды в течение 4 недель-1 месяца. Возможны иные схемы.

В целом можно считать, что, микроэлементы могут изменять иммунологическую реактивность, и при проведении иммунокоррекции следует учитывать вклад «малых» форм иммунодефицитов, связанных с недостаточностью микроэлементов, в патогенезе иммунологической недостаточности.

Иммуномодулирующие эффекты антибиотиков

Считается, что условно-патогенные микробы (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка и др.) являются этиологическими факторами, возбудителями большинства заболеваний, имеющих инфекционно-воспалительный характер. Подтверждает это положение выделение микробов из очагов поражения. Поэтому основным лечебным мероприятием служит антибактериальная терапия, в частности, использование антибиотиков. Широкое их использование приводит к возникновению вирулентных штаммов микробов, резистентных ко многим антибиотикам, а также хронизация воспалительных процессов у больных. Основная масса больных в стационарах имеют хронические инфекционно-воспалительные заболевания по поводу которых они получают новые и новейшие антибактериальные средства в лучшем случае приводящие к временной ремиссии, но не излечению. Упорные попытки «стерилизовать» больного антибактериальными средствами ведут к дисбактериозам, микозам, создающим новые проблемы.

Следовательно, антибактериальная терапия во многих случаях не только не излечивает больного, но способствует переходу процесса в рецидивирующий и хронический из-за нарушения эндозоологии организма.

Парадоксы антибактериальной терапии обусловлены исходными неверными представлениями об этиологической, ведущей роли условно-патогенных микробов в развитии болезни. Как правило, эти микробы не вызывают болезни у большинства людей и являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек. Причина их активации – недостаточная резистентность организма – *иммунодефицит*. Поэтому основой инфекционно-воспалительных болезней служат врожденные или приобретенные, острые и хронические иммунодефициты, которые создают благоприятные условия для размножения микро-

бов, в норме постоянно элиминируемых факторами иммунитета. Примером распространенного острого иммунодефицита является синдром простуды, когда на фоне гипотермии организма угнетается естественная резистентность к условно-патогенным микробам.

Из сказанного следует, что без восстановления реактивности организма, подавление только микрофлоры часто является недостаточным для полного выздоровления. Более того, многие антибактериальные средства угнетают иммунитет, создают условия для контаминации организма резистентными к антибиотикам штаммами. Еще более усугубляет проблему распространенное «профилактическое» применение антибактериальных средств при вирусных инфекциях. В итоге, длительные неадекватные методы терапии приводят к новой проблеме – возникновению аллергии и псевдоаллергических реакций и инвалидизации больного. В целом рост экономических затрат на лечение не увеличивает его эффективность.

Основные пути решения проблемы:

- ◆ применение антибактериальных средств, в частности антибиотиков, одновременно нормализующих угнетенные звенья системы иммунитета;
- ◆ дополнительное применение средств иммунореабилитации;
- ◆ максимальное сохранение и восстановление эндозоологии организма.

Действие антимикробных препаратов на иммунную систему начало изучаться интенсивно только в последнее десятилетие. Как следствие этого факта наблюдается практически полное отсутствие данных о влиянии антибиотиков на неспецифическую резистентность организма, особенно при иммунодефицитных состояниях в справочной литературе, аннотациях к препарату и т.п. В настоящее время очень актуальна разработка схем применения антибиотиков при иммунодефицитах, встречающихся как у новорожденных, так и у взрослых при лечении цитостатиками и гормонами и при других воздействиях.

Влияние антибиотиков на развитие иммунного ответа разноплановы и часто противоречивы (особенно при сравнении исследований *in vivo* или *in vitro*).

Возможны два вида эффектов: связанные с лизисом или повреждением бактерий и обусловленные прямым влиянием на клетки СИ.

1. *Эффекты, опосредованные через повреждение бактерий:*

- ингибция синтеза клеточной стенки (пенициллины, клиндамицин, цефалоспорины, карбапенемы и др.) – снижает устойчивость бактериальных клеток к действию бактерицидных факторов лейкоцитов и макрофагов, таких как лизоцим, катионные белки, протеиназы, лактоферрин, пептиды и белки дезинтегрирующие мембраны;
- ингибция синтеза белка (макролиды, рифампицин, тетрациклины, фторхинолы и др.) вызывает изменения клеточной мембраны микроорганизмов и могут усиливать фагоцитоз за счет снижения экспрессии на поверхности бактериальных клеток белков с антифагоцитарными функциями, например, белка M у стрептококков, протеина A у *S. aureus*, что является положительным фактором снижения потребности в опсонинах и усиления фагоцитоза (в то же время эти антибиотики подавляют иммунный ответ в связи с нарушением синтеза белка в клетках системы иммунитета).
- дезинтеграция мембраны грамотрицательных бактерий и повышение ее проницаемости (аминогликозиды, полимиксин В) увеличивает чувствительность микроорганизмов к действию бактерицидных факторов.

2. *Эффекты антибиотиков обусловленные освобождением из микроорганизмов при их разрушении биологически активных веществ:* эндотоксинов, экзотоксинов, белка А стафилококка, гликопептидов, тейхоевых кислот и других активных веществ. Небольшие дозы эндотоксинов, необходимые для нормального развития СИ, оказывают благоприятное влияние, стимулируют неспецифическую резистентность к бактериальным и вирусным инфекциям, а также к раку. Это видно на примере кишечной палочки, которая является нормальным обитателем кишечника. При ее разрушении выделяется небольшое количество эндотоксина, стимулирующее местный и общий иммунитет. Возможно, эта стимуляция иммунитета служит одним из основных механизмов восстановления иммунореактивности при многочисленных иммунодефицитах, проявляющихся как инфекции с участием условно-патогенных микроорганизмов. Именно при таких затяжных инфекциях часто эффективны препараты бактериальных липополисахаридов – продигозан, пирогенал и липопид. Однако при тяжелой инфекции и выделении большого количества эндотоксина в ток крови, индуцируемые им цитокины (ИЛ-1, ФНО α и др.) могут вызвать угнетение фагоцитоза, выраженный токсикоз вплоть до токсико-септического шока с падением сердечно-сосудистой деятельности и понижением температуры тела.

С другой стороны, интенсивный лизис большого количества бактерий и выделение ЛПС, может привести к побочным реакциям, типа Джариша-Герксгеймера. Они часто встречаются при лечении сифилиса антибиотиками из-за лизиса им спирохет, содержащих большое количество ЛПС.

Эндотоксин (т.е. ЛПС) играет ключевую роль в патогенезе септического шока, запуская каскад реакций, которые приводят к активации или освобождению эндогенных физиологически активных субстанций. Свободный эндотоксин образует комплекс с циркулирующим в крови, ЛПС-связывающим белком (ЛСБ). Воздействие этого комплекса на лейкоциты и макрофаги вызывает выделение ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, простагландинов, тромбоксанов, интерферона, фактора, активирующего тромбоциты, NO и

H₂O₂. Взаимодействие этих медиаторов с тканями-мишенями обуславливает ряд эффектов генерализованного воспалительного ответа, клинически наблюдаемого как синдром сепсиса.

Эффекты, обусловленные прямым влиянием антибиотиков на СИ, трудно дифференцировать от тех, которые вызываются продуктами бактерий. Эффекты зависят от доз и исходного состояния СИ, поэтому данные противоречивы. Хотя β-лактамы слабо проникают в клетки СИ, они усиливают фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов. Однако в больших дозах пенициллины могут угнетать антителообразование и бактерицидность сыворотки крови после вакцинации. Цефалоспорины, в частности, цефодизим, связываясь с нейтрофилами, повышает их бактерицидность, хемотаксис и окислительный метаболизм у больных с иммунодефицитами. Цефозим увеличивает соотношение CD4/CD8, бласттрансформацию (дозы 1-250 мкг/мл), стимулирует ПЧЗТ и синтез антител. Цефотаксим и цефпимизол активируют выделение макрофагами цитокинов, а цефтазидим повышает адгезию лейкоцитов и фагоцитов и одновременно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ФНОα и др.). С другой стороны, в больших дозах эти препараты угнетают некоторые реакции иммунитета.

Аминогликозиды лучше, чем β-лактамы проникают в лейкоциты, но иммуностимулирующие эффекты в целом слабее. Более того, получены данные о снижении фагоцитоза и хемотаксиса гранулоцитов и РБТЛ на ФГА под влиянием гентамицина, тобрамицина, стрептомицина, амикацина.

Макролиды и азалиды накапливаются в лейкоцитах и могут переноситься ими в очаг воспаления, что увеличивает в нем их концентрацию. Кроме того, они повышают чувствительность бактерий к бактерицидным факторам нейтрофилов. Так, кларитромицин при приеме по 1 ч 7-10 дней активирует фагоцитоз, восстанавливает хемотаксис лейкоцитов. Эритромицин, рокситромицин и азитромицин стимулируют функции фагоцитов, бактерицидность, хемотаксис, синтез цитокинов (ИЛ-1 и др.). По-видимому, различие эффектов зависит от действия ЛПС разрушенных бактерий.

Рокситромицин – макролид с 14-членным макроциклическим кольцом, подобен эритромицину. При концентрации более 25 мг/мл он подавляет пролиферацию мононуклеаров крови, стимулированную ФГА при инкубации в течение 7 дней. Число макрофагов при этом увеличилось, но он угнетал синтез ИЛ-1β и ФНОα, т.е. действовал как противовоспалительный агент.

Мидекамицин (макропен) при пневмонии нормализует фагоцитоз, уровень IgA, экспрессию макрофагов активации лимфоцитов.

Рифампицин в терапевтических дозах ингибировал, пипразинамид не влиял, изониазид (5 мкг/мл) стимулировал люминолзависимую хемолуминисценцию лейкоцитов доноров *in vitro* (Dankow et al., 1995). Однако повышает адгезию, фагоцитоз, хемотаксис и синтез антител.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин и др.) усиливают пролиферацию клеток СИ, повышают синтез ИЛ-2, фагоцитоз и бактерицидность.

Тетрациклины, доксициклин угнетают фагоциты и синтез антител.

Амфотерицин в малых дозах (2,5 мкг/мл) гуморальный и клеточный иммунитет, а в больших – угнетает РБТЛ на ConA.

Следовательно, основные группы препаратов с антимикробной активностью: пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, макролиды, азалиды, рифампицины, фторкинолы и фторкинолы обладают разнонаправленными, в основном положительными иммуномодулирующими свойствами. Данные об эффектах антибиотиков на иммунную систему необходимо учитывать при назначении терапии, особенно у больных с инфекцией, индуцированной условно-патогенными микроорганизмами.

Имуномодулирующие эффекты антибиотиков на систему иммунитета приводят к еще одному важному явлению — развитию аллергических реакций. Основой их служит взаимодействие антибиотиков как гаптенов с клетками системы иммунитета и активация специфического иммунного статуса. Аллергические реакции часто препятствуют положительным эффектам антибиотиков, так как в итоге приводят к угнетению противoinфекционного статуса.

Можно выделить следующие иммуномодулирующие эффекты антибиотиков:

- прямые стимулирующие эффекты на клетки системы иммунитета и их метаболизм;
- прямые угнетающие эффекты на некоторые звенья системы иммунитета;
- не прямые эффекты, опосредованные выделением эндотоксина из разрушенных бактерий;
- реакции специфической иммунной гиперчувствительности к антибиотикам, снижающие их антибактериальное действие.

Фитоиммуномодуляторы

Настои, отвары многих трав обладают иммуномодулирующей (иммуностимулирующей) активностью, связанной с совокупностью ряда веществ, поэтому не выделено чистого действующего вещества. Эффекты большинства фитопрепаратов недостаточно изучены с позиций доказательной медицины и часто носят декларативный характер, что особенно характерно для гомеопатических средств. Что касается так называемых «пищевых добавок», то, если пища сбалансирована по составу и качеству, то она не

требует «добавок». Если же приписываемые «добавкам» биоэффекты существуют, они должны быть доказаны и тогда – это лекарство.

Элеуторококк при нормальном иммунном статусе не изменяет показатели иммунитета. Обладает интерферогенной активностью. При дефиците числа Т-клеток нормализует показатели, усиливает функциональную активность Т-клеток, активизирует фагоцитоз, неспецифические реакции иммунитета. Применяют по 2 мл спиртового экстракта за 30 минут до еды 3 раза в день 3-4 недели. У детей для профилактики рецидивов ОРЗ по 1 капле/1 год жизни 1-3 раза в сутки 3-4 недели. Безалкогольные напитки "Бодрость", "Байкал" содержат элеуторококк.

Женьшень. Повышает работоспособность и общую сопротивляемость организма к заболеваниям и неблагоприятным воздействиям. Препараты его отличаются большой широтой лечебного действия, не вызывают каких-либо вредных побочных явлений и могут применяться длительное время. Корень женьшеня — сильный возбудитель центральной нервной системы. В отличие от химиотерапевтических стимуляторов он не обладает отрицательными эффектами, не нарушает сон. Препараты женьшеня стимулируют тканевое дыхание, увеличивают газообмен, улучшают состав крови, нормализуют ритм сердца, повышают светочувствительность глаз, ускоряют процессы заживления, подавляют жизнедеятельность некоторых бактерий, повышают устойчивость к радиации. Это связано с наличием в корне ряда биологически активных веществ.

Препараты из него рекомендуется применять в осенне-зимний период. Весной же и летом тонирующее и стимулирующее действие "корня жизни" падает до минимума.

Наименее эффективна настойка женьшеня на 960-процентном спирте (при настаивании корней женьшеня на таком спирте действующие вещества экстрагируются в малом количестве). Наиболее стимулирующий эффект наблюдается при использовании порошка женьшеня и настойки на спирте 40 градусов. Разовая дозировка составляет 15-25 капель спиртовой настойки (1:10) или 0,15-0,3 г порошка (или таблетки) женьшеня. Принимать 2-3 раза в день до еды курсами по 30-40 дней, после чего сделать перерыв.

Корни женьшеня (дикого и культурного) можно употреблять в свежем виде и консервированными в сахаре. Из них готовят порошки, таблетки, настойки, отвары, присыпки и мази. Для приготовления отвара берут 2-3 г корня на 600 мл кипяченой воды и варят, пока объем ее не уменьшится на 200 мл.

Родиола розовая (золотой корень) нормализует функции СИ, активизирует гуморальный и клеточный иммунитет. Применяют 20% спиртовой экстракт по 5 капель, добавляя на каждый прием (до 30 капель) 3 раза в день 2-3 месяца. Дозу постепенно снижают.

Настой соцветий ромашки аптечной. Содержит эфирные масла, азулен, антимициновую кислоту, гетерополисахариды, обладающие иммуностимулирующей способностью. Настой принимают внутрь по 30-50 мл 3 раза в день в течение 5-15 дней.

Используют настой ромашки для повышения активности СИ после переохлаждения, при длительных стрессовых ситуациях, в осенне-весенний период для профилактики простудных заболеваний.

Настойка софоры японской. Содержит полисахариды и сапонины, стимулирующие иммунный ответ. Применяют при гнойных воспалительных процессах (ранах, ожогах, трофических язвах) в виде орошения, промывания, влажных повязок.

Флаконы по 100 мл.

Тонзилгон. Комбинированный препарат цветов ромашки, корня алтея, травы хвоща, одуванчика и тысячелистника, листьев ореха, коры дуба, стимулирует лейкоциты, фагоцитоз, оказывает противовоспалительный эффект. Показания: острые и хронические вирусные и бактериальные заболевания ротоглотки (тонзиллиты, фарингиты и др.). Драже или спиртовой раствор применяют по 2 драже или 25 кап 5-6 раз в сутки. Курс 1-6 недель.

Эхинацея – настойки и препараты, получают из растительного сырья цветущей красной рудбекии (*Echinacea purpurea*). Они оказывают иммуностимулирующее, противовоспалительное действие за счет полисахаридов, оксикоричных и циклоревых кислот; инулин левулеза, бетаин улучшают обмен в печени и почках. Препараты эхинацеи активизируют макрофаги, секрецию цитокинов, интерферонов, стимулируют Т-клетки. **Эхинацин** – отпрессованный сок из ее надземных растительных частей. Обладает бактериостатическим, ранозаживляющим, иммуностимулирующим действием. Применяют в основном для профилактики простудных заболеваний в осенне-весенний период, а также для лечения вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, мочеполового тракта и др.

Для профилактики рецидивов инфекций рекомендуется 40 капель 3 раза в день, разбавленные водой. Поддерживающие дозы - 20 капель 3 раза в день перорально в течение 8 недель.

Эстифан – препарат из эхинацеи пурпурной, содержит производные оксикоричных кислот, полисахариды, циклоревую кислоту. Стимулирует фагоцитоз, антителообразование, Т-хелперы, уровень IgA. Назначают для профилактики простудных заболеваний, для лечения хронических воспалительных заболеваний различного генеза по 0,2 г 3 раза в день 25 дней или 0,4 г (таблетки – 0,2 г).

Иммунал – настой 80% сока эхинацеи пурпурной, 20% этанола. Капли для приема внутрь; 100 мл во флаконе. Назначают по 20 капель внутрь каждые 2-3 часа, затем 3 раза в день. Курс 1-8 недель. Содержит производные цикориеновой кислоты, алкиламиды, полисахариды; стимулирует фагоцитоз,

усиливает синтез интерферонов. Применяют для профилактики простудных заболеваний, гриппа; для лечения хронических воспалительных заболеваний в сочетании с антибиотиками.

Биостимуляторы – адаптогены: настойки аралии, заманихи, лимонника, сапарал, а так же отвары и настои череды, чистотела, календулы, фиалки трехцветной, солодкового корня, лопуха и одуванчика обладают иммунокорригирующим эффектом. Существуют препараты: глицерам, ликвиритон, элексир грудной, калеофлон, настойка календулы. Длительность лечения составляет от 3-4 недель до нескольких месяцев.

Бактериоиммунотерапия

Дисбиозы слизистых оболочек играют важную роль в патологии. Антибиотикотерапия, цитостатическая и лучевая терапия вызывают нарушение биоценоза слизистых оболочек, в первую очередь кишечника, и тогда возникают дисбактериозы. Пробиотические лактобактерии и бифидобактерии, колибактерии, выделяя колицины, ингибируют рост патогенных бактерий. Однако важно не только подавление патогенных бактерий и грибов, но и то, что при дисбиозе возникает недостаточность, продуцировавшихся нормальной флорой необходимых биологически активных веществ: витаминов (B_{12} , фолиевой кислоты), липополисахаридов кишечной палочки, стимулирующих активность системы иммунитета и др.

В итоге дисбактериозы сопровождаются иммунодефицитом. Поэтому препараты естественной флоры используются для восстановления нормального биоценоза кишечника, что играет важную роль в стимуляции функций СИ.

Грамположительные лактобактерии и бифидобактерии стимулируют противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет, индуцируют толерантность при аллергических реакциях. Они непосредственно вызывают умеренное выделение цитокинов клетками СИ (ФНО α , ИЛ-12, гамма-интерферона, ИЛ-10, ТРФ β и др.). Спектр выделяемых цитокинов под влиянием пробиотических бактерий зависит от их штаммов (линий). В итоге усиливается синтез секреторного IgA.

С другой стороны, некоторые из лактобактерий, проникая через слизистую оболочку, могут быть причиной инфекции и индуцировать системный иммунный ответ, поэтому пробиотические бактерии служат сильными иммуномодуляторами, особенно в иммунодефицитном организме.

Наряду с монопрепаратами разработаны комбинированные в таблетках, ректальных и вагинальных свечах, мазях, кремах. Разрабатываются комплексные препараты с интерферонами, витаминами, иммуноглобулинами.

Препараты живых бактерий не применяют одновременно с антибиотиками и химиопрепаратами, угнетающими их рост.

Препараты бифидобактерий

Жидкий концентрат бифидобактерий – микробная масса *B. bifidum*, в 1 мл не менее 10^{10} живых клеток. Подавляют размножение патогенной, гнилостной микрофлоры, участвуют в пищеварении, синтезе витаминов, обладают иммуностимулирующей активностью, нормализуют обмен микроэлементов. Применяют при дисбактериозах, энтеропатиях, искусственном вскармливании детей, лечении недоношенных, острых кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез и др.), хронических заболеваниях кишечника (гастрит, дуоденит, колит), лучевой и химиотерапии опухолей, кандидозных вагинитах, непереносимости пищи и пищевой аллергии, дерматитах, экземах, нормализации микрофлоры слизистой оболочки ротовой полости при стоматитах, парадондитах, сахарном диабете, хронических заболеваниях печени и поджелудочной железы, работе во вредных и экстремальных условиях.

Назначают: взрослым 2-2,5 мл 2 раза в день перорально за 20 мин до еды разведенный кипяченой водой или запивая кефиром, молоком; детям до 1 года – 1 мл в день (в два приема), до 3-х лет – до 2 мл; 3-7 лет – до 3 мл. Ректально в микроклизмах вводят суточную дозу; вагинально – со смоченным тампоном или орошением слизистой оболочки; при молочнице – аппликации тампоном. Курсы 3 недели – 3 месяца.

Бифидумбактерин сухой – высушенные живые бифидобактерии. Взрослым по 5 таблеток 2-3 раза в день за 20 мин до еды. Курс до 1 мес. Детям – во флаконах, табл, разводят теплой кипяченой водой (1 таблетка: 1 чайную ложку) по 1-2 дозы 2 раза в день.

Бификол сухой – живые высушенные бифидобактерии и кишечная палочка M17. Взрослым и детям старше 3 лет – за 20-30 мин до еды по 3-5 табл 2 раза в день. Запивать водой. Курс 2-6 недель.

Бифилиз содержит микробную массу *B. bifidum* штамм №1 и лизоцим. Одна доза – не менее 100 млн. живых бифидобактерий и 10 мг лизоцима. Такое сочетание усиливает лечебное действие каждого компонента. **Показания:** профилактика и коррекция дисбактериозов желудочно-кишечного тракта различной этиологии у детей и взрослых. Суточные дозы: до 6 месяцев – 5-9 доз, до 1 года – 5-9 доз, до 3 лет – 10-15 доз, старше 3-х лет и взрослым – 10-15 доз. Курс 4 недели.

Бифиформ содержит не менее 10^7 *Bifidobacterium lobjum*, а также 10^7 *Enterococcus faecium* в капсулах. При дисбактериозе I-II степени по 1 капсуле 3 раза в день, курс 10 дней, при дисбактериозе II-III степени увеличение курса до 2-2,5 недель.

Бифидумбактерин форте – лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum №1*, иммобилизованных на частицах косточкового активированного измельченного угля; лактоза (не более 0,85 г/пакет). Одна доза содержит не менее 10^7 колониеобразующих единиц бифидобактерий. Принимают внутрь, запивая водой или молоком за 30-60 минут до еды, детям до 6 месяцев – 5 доз, от 6 мес до 1 года – 5-10 доз, от 1 года до 3 лет – 10-15 доз, с 3 до 7 лет – 15-20 доз, старше 7 лет и взрослым – 15-25 доз 2-3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 20 суток. Доказано действие на T- и B-клеточный иммунитет, на NK-клетки, коррекция измененного интерферонового статуса (снижение сывороточного интерферона, повышение индукции интерферонов в лейкоцитах).

Пробифор – лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum №1*, иммобилизованных на частицах косточкового активированного измельченного угля; лактоза (не более 0,89 г/пакет). Одна доза содержит не менее 10^8 колониеобразующих единиц бифидобактерий. Суточная доза 2-3 пакетика дается в 2-4 приема с интервалом 3-4 часа. Курс лечения 1-3 дня.

Препараты лактобактерий

Живые лактобактерии – антагонисты патогенных микробов, выделяют ферменты и витамины. Рекомендуется назначать совместно со специфическими бактериофагами, подавляющими патогенную флору. Нецелесообразно применять их при кандидозах, так как их кислоты усиливают рост грибов.

Аципол – состоит из смеси живых антагонистически активных штаммов ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных грибков (*Kefirgreins*). В одной таблетке содержится не менее 10 млн. живых ацидофильных бактерий и 0,8 мг полисахарида кефирных грибков. Детям любого возраста назначается 1-2 дозы в сутки, с лечебной – до 3 лет по 1-2 дозы 2-3 раза в сутки. Детям старше 3 лет – по 5 доз 3 раза в сутки. Длительность курса – 2-3 недели.

Ацилакт – сухая биомасса живых *L. acidophilus* (штаммы 100АШ, НК₁, К₃, Ш₂₄), лиофильно высушенных в защитной сахаро-желатино-молочной среде. Одна доза содержит не менее 100 млн. живых лактобацилл. Суточные дозы: до 6 месяцев – 5 доз, от 6 мес до 1 года – 10 доз, от 1 года до 3 лет – 10-15 доз, старше 3 лет и взрослым 15 доз. Препарат во флаконах назначается детям с первого дня жизни, в таблетках – детям с 3-летнего возраста. Курс лечения – 4 недели. Интравагинально по 1 свече 2 раза в день в течение 5-10 дней.

Биомасса ацидофильных лактобактерий «Наринэ» – высушенная в вакууме культура живых человеческих молочно-кислых лактобактерий ацидофильной группы штамма 317/402. 1 флакон заливают теплой кипяченой водой и взбалтывают до получения гомогенной суспензии. Принимают внутрь по 1 флакону 3 раза в день за 20-30 мин до еды в течение 15-30 дней. Местно – для обработки кожи и слизистых, полосканий, спринцеваний используют суспензию 4-6 раз в день в течение 5-7 дней.

Линекс – комбинированный препарат, содержит три компонента естественной микрофлоры из разных отделов кишечника: в одной капсуле – $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Str. faecium* устойчивых к антибиотикам и химиопрепаратам. Поддерживают микробиоценоз во всех отделах кишечника – от тонкой кишки до прямой.

Показания: дисбактериозы у детей и взрослых, нарушения пищеварения и др. (см. выше).

Назначают: взрослым по 2 капсулы 3 раза в день, запивая кипяченой негорячей водой, молоком; детям до 2-х лет – по 1 капсуле 3 раза в день, запивая жидкостью или смешивая с ней содержимое капсулы.

Нитролин-В содержит *Lactobacillus sporogenes*, тиамин мононитрата, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, никотинамид. По 1-2 капсулы или по 0,5-1 мерной ложке 2 раза в сутки курсом 4 недели.

Лактобактерин сухой – высушенные живые лактобактерии. Взрослым – за 30-40 мин до еды 2-5 табл 2 раза в день. Запивают водой. Курс 2-6 недель. Детям до 6 мес 1 ампула (разводится кипяченой водой) 2 раза в день.

Препараты колибактерий

Для их получения используют живые *E. coli* штамма М-17, являющиеся антагонистами для патогенных микробов, выделяющих ЛПС, стимулирующий иммунитет, а также ферменты и витамины. Бификол – комбинированный препарат.

Колибактерин сухой – высушенная живая кишечная палочка М17. Взрослым 3-5 табл 2 раза в день за 30-40 мин до еды, запивают щелочной минеральной водой. Курс 3 нед – 1,5 мес.

Препараты бацилл и дрожжей

Bacillus subtilis 534 продуцирует биологически активные вещества: протеолитические ферменты, лизоцим, липазы, амилазы и др; способствуют очищению ран и воспалительных очагов от некротических

тканей; оказывают выраженное стимулирующее действие на фагоцитарную активность клеток крови, обладает умеренным антиаллергическим действием.

Бактиспорин содержит 10^9 живых бактерий *Bacillus subtilis* штамма №3Н. Внутрь, за 30-40 мин до еды, интравагинально, в виде орошений или аппликаций (на тампоне). Растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 10 мл (2 чайные ложки) на 1 дозу. Взрослым: для лечения ОКИ – по 1-2 дозы 2 раза в день в течение 5-7 суток, при дисбактериозах – по 1 дозе 2 раза в день 10 суток, при вагините – по 1 дозе внутрь 2 раза в день или интравагинально (при аппликации экспозиция 6-12 часов) – по 1 дозе 1 раз в день, курс 5-10 дней.

Споробактерин жидкий – взвесь биомассы живых бацилл *Bacillus subtilis* штамма 534. Для лечения острых кишечных инфекций – от 1 года до 3 лет по 0,5 мл 2 раза в день, старше 3 лет по 1 мл 2 раза в день в течение 20 суток. Взрослым: для лечения острых кишечных инфекций – по 1 мл 2 раза в день в течение 7-10 суток, для коррекции дисбактериозов по 1 мл 2 раза в день в течение 20 суток.

Биоспорин – лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий *Bacillus subtilis* штамма №3 и *Bacillus licheniformis* штамма №31.

Бактисубтил – споробактерии культуры IP-5832 (ATCC 14893) $35 \text{ мг} \cdot 10^9$ спор, применяют при диареях, дисбиозах по 1 кап 3-10 раз в сутки за 1 час до еды.

Энтерол-250, в отличие от бактериосодержащих препаратов, имеет в составе дрожжи-сахаромицеты (*Saccharomycetes boulardii*), которые служат антагонистами патогенных бактерий и грибов. Рекомендуется при диареях, дисбактериозах, может применяться в сочетании с антибактериальной терапией. Назначают детям до 3-х лет по 1 капсуле 1-2 раза в сутки 5 дней, детям старше 3-х лет и взрослым по 1 капсуле 2 раза в сутки 7-10 дней.

Препараты метаболитов бактерий

Метаболиты бактерий стимулируют иммунитет.

Хилак форте содержит продукты метаболической активности пробиотических штаммов лактобацилл и нормальных микроорганизмов кишечника – кишечной палочки и фекального стрептококка: молочная кислота, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, лактоза. Совместим с приемом антибиотиков. Не рекомендуется одновременное применение антацидных препаратов из-за возможной нейтрализации молочной кислоты, входящей в состав Хилак-форте. Назначают в дозе 20-40 капель 3 раза в день в течение 2-3 недель (детям грудного возраста 15-30 капель 3 раза в сутки), принимают в небольшом количестве жидкости до или во время приема пищи, исключая молоко и молочные продукты.

Гастрофарм – живые лиофилизированные клетки *Lactobacillus bulgaricus 51* и метаболиты их жизнедеятельности (молочная и яблочная кислоты, нуклеиновые кислоты, ряд аминокислот, полипептиды, полисахариды). Внутрь, 3 раза в сутки, разжевывая с небольшим количеством воды. Разовая доза для детей составляет 5 таблеток, для взрослых – 1-2 таблетки.

Биофлор – живые бактерии и аутолизат кишечной палочки штамма М-17, экстракты растений (мята, свекла, петрушка, укроп, чеснок, соя), прополиса, макро- и микроэлементы, фитонциды. Допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии. Внутрь, при острой кишечной инфекции: детям младше 11 лет: первого полугодия жизни 4 мл 3-4 раза в день; младшей возрастной группы 20 мл 3-4 раза в день; детям старше 11 лет и взрослым 20-30 мл 3-4 раза в день. Курс лечения 5-7 суток. Детям старше 11 лет и взрослым 10-15 мл 1-3 раза в день.

Экстракорпоральные методы иммуногемокоррекции*

Кровь является носителем клеток СИ и гуморальных (комплемент, антител) факторов иммунитета. Любые воздействия на кровь приводят к количественным или качественным изменениям ее состава и, следовательно, иммуномодуляциям.

Для экстракорпоральной иммуногемокоррекции используются:

- гравитационные методы разделения клеток и плазмы крови на фракции и удаление одной из них (плазмаферез, лейкоцитоферез, тромбоцитоферез и др.)
- сорбционные методы, основанные на неспецифическом или специфическом связывании антигенов, антител, иммунных комплексов, а также популяций и субпопуляций клеток с последующим их удалением (гемосорбция, плазмасорбция, лимфосорбция, ксеноперфузия, цитосорбция, магнитная сепарация)
- мембранно-диффузионные методы, позволяющие удалять ряд веществ путем фильтрации через мембраны (гемодиализ, ультрафильтрация, плазмофильтрация и др.)

* В разделе использован материал книги «Основы иммунокоррекции», 1998 г, Новиков Д.К. и др., который без ссылки приводится в книге: «Справочник по иммунотерапии», 2001, с. 213 (Старченко А.А.)

- методы осаждения и преципитации (криопреципитация, криоплазмасорбция, термопреципитация и др.)
- физиотерапевтические методы (УФО, лазерное, рентгеновское облучение и др.)

Плазмаферез вызывает иммуномодуляцию в связи с удалением части плазмы крови больного, содержащей антитела, иммунные комплексы и цитокины.

Плазму крови отделяют от клеток различными способами: путем центрифугирования крови в контейнерах «гемакон» или «компопласт» 20 мин при 2-2,5 тыс об/мин на рефрижераторных центрифугах (УР-3 и др.); с помощью мембранных плазмодифильтров, разделяющих кровь на плазму и клетки.

За один час получают до 1 литра плазмы. Обычно проводится 3-7 сеансов с суммарным количеством элиминированной плазмы до 6000-6500 мл у взрослых. Удаленную плазму компенсируют кровезаменителями (нативная плазма, 5% или 10% раствора альбумина).

Метод позволяет удалять цитотоксические антитела к субпопуляциям собственных лимфоцитов, иммунные комплексы, снижать титры специфических аутоантител, иммуноглобулина Е и т.д.

Существенное снижение титра цитотоксических антител к Т-хелперным клеткам у больных с приобретенной агаммаглобулинемией приводит к восстановлению синтеза собственных иммуноглобулинов. Однако эффект процедуры держится в течение нескольких месяцев. Затем титр цитотоксических антител обычно возрастает более критического уровня, Т-хелперные клетки угнетаются и у больных наблюдается рецидив агаммаглобулинемии.

Плазмаферез может применяться у больных с приобретенными гуморальными иммунодефицитами при супрессии В-клеток цитотоксическими антителами, но эффект такого способа иммуномодуляции еще короче.

В ряде случаев у больных с тяжелым атопическим синдромом и бронхиальной астмой после плазмафереза было достигнуто снижение уровня специфического и общего иммуноглобулина Е. У больных с СКВ после плазмафереза наблюдается улучшение и падает уровень анти-ДНК-антител, однако он быстро восстанавливается.

Показания для плазмафереза: средней тяжести и тяжелые аутоаллергические и аллергические заболевания, особенно резистентные к кортикостероидной терапии, иммунодефициты, осложненные инфекцией и токсикозом.

Плазмаферез следует применять для уменьшения активности аутоаллергических и аллергических заболеваний в сочетании с другими методами терапии.

Цитаферез предусматривает изоляцию и удаление различных клеток. Наиболее важным является забор аутолейкоцитов и стволовых клеток крови для последующей аутотрансплантации (после химиотерапии) или удаление лимфоцитов или их субпопуляций.

Лимфоцитоферез. Этот метод иммуномодуляции основан на разделении в стерильных условиях эритроидные и лимфоидные клетки крови.

Метод пока не получил широкого распространения, однако принципиальная возможность удалить пролиферирующую субпопуляцию, может быть использована в терапии аутоиммунных и лимфо-пролиферативных заболеваний.

При одном лимфоцитоферезе удаляли $5-8 \times 10^9$ лимфоцитов, после чего у больных снижается уровень Т- и В-лимфоцитов.

Лимфоцитоферез может использоваться при аутоаллергических заболеваниях с целью угнетения аутоаллергии, а также для удаления Т-лимфоцитов из образцов костного мозга, используемого для аллотрансплантации (предупреждение реакции трансплантат против хозяина).

Оптимальным является метод *магнитной сепарации*: железосодержащие частицы, покрытые моноклональными антителами против соответствующей CD-молекулы (например, CD3), связывают несущие ее Т-клетки, после чего их осаждают магнитом. Аналогичные частицы, несущие анти-HLA-DR антитела, используют для удаления В-лимфоцитов.

Тромбоцитаферез применяют при аутоаллергических заболеваниях с повышенной активностью тромбоцитов.

Гемосорбция. Метод основан на способности углей марок СУГС, СКН, ИГЧ, СКТ-, А и АДБ-13 сорбировать низкомолекулярные белки и пептиды, входящие в состав токсинов.

Используют "маятниковый" способ гемосорбции или перфузионный, в зависимости от возраста больных и тяжести их состояния. Перфузия обычно проводится со скоростью 100-150 мл крови/мин. Время процедуры 1,5 ч.

Механизм иммуномодулирующего воздействия гемосорбции связан как с непосредственным воздействием углей на мононуклеарные клетки, так и с удалением из циркуляции и с мембран клеток иммунных комплексов, способных модифицировать функциональные возможности клеток. Одновременно происходит выброс ферментов из гранулоцитов и повреждение эритроцитов, что может иметь негативные последствия.

Гемосорбция при бактериальных инфекциях в хирургической практике приводит к усилению фагоцитоза и увеличению числа Т-клеток. При аутоаллергических заболеваниях (например, ревматоидном артрите) гемосорбция обладает типичным иммуносупрессорным эффектом. При бронхиальной астме может снижать уровень IgE-антител. Эффективность единичной процедуры утрачивается обычно в течение

ние 3 суток. Показания для гемосорбции — вторичные иммунодефициты с инфекционным и аутоаллергическим синдромами.

Лимфосорбция — основана на дренировании грудного лимфатического протока, заборе лимфы и ее очищении.

Ксеноперфузия через селезенку свиньи крови или плазмы больного позволяет удалять цитокины, иммунные комплексы, токсины. Однако при этом плазма крови обогащается ксеноантигенами.

Иммуносорбция. Этот метод основан на технической возможности специфической сорбции протеином А или фактором IX свертываемости крови антител к ДНК (при аутоаллергии), снижения блокирующей активности компонента С3 комплемента (при опухолевых процессах). Метод апробирован как эффективное средство подавления сверхострой реакции отторжения и снижения интоксикации. Однако обычно спустя 5-7 суток после процедуры активности агрессивных субстанций возрастает до исходного уровня. Иммуносорбция может подвергаться кровь, плазма.

Иммуносорбция с помощью аллергенов, связанных с носителем, позволяет удалять IgE-антител из крови больных бронхиальной астмой (Чучалин А.Г., 1984).

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭКИ) направлена на активацию иммунокомпетентных клеток вне организма.

Она проводится в несколько этапов: лейкоферез (на фракционаторе клеток) в объеме $1-4 \times 10^9$ клеток; введение иммуномодулятора во взвесь мононуклеарных клеток; инкубация при 37°C в течение 3 ч; трехкратная отмывка клеток от иммуномодулятора; реинфузия лейкоцитарной массы.

Получен опыт обработки лейкоцитарной массы растворами диуцифона, тактивина, глюкокортикоидных гормонов, дибазола. Результатом такого внеорганного контактирования иммунокомпетентных клеток больного и препарата является индукция образования интерлейкина-2 под действием диуцифона у больных, клетки которых в организме больного блокируются какими-либо эндогенными факторами.

Данный метод позволяет использовать в качестве иммуномодулятора такие препараты, которые либо токсичны для конкретного больного, либо плохо переносятся больным. Для стимуляции могут быть использованы супертерапевтические дозы, а также то, что внеорганно на использованный препарат и на продукты взаимодействия препарата и клетки-мишени не действуют ингибирующие, блокирующие и другие факторы крови, постоянно присутствующие в организме.

Этот вид иммуномодулирующей терапии может быть стимулирующим, или иммуносупрессивным.

Лимфоциты могут быть подвержены прямому воздействию медиаторов, таких как интерфероны и интерлейкины. Эти обстоятельства делают метод ЭКИ наиболее приемлемым для клинического применения у больных с иммунодефицитными, аллергическими и аутоаллергическими, а также, видимо, лимфопролиферативными заболеваниями.

Метод экстракорпоральной коррекции метронидазолом и Т-активинном (Новикова В.И. и др., 1993). Экстракорпоральную иммунокоррекцию осуществляют в пластиковых пакетах (гемакон) или в стеклянных флаконах с глюглициром заводской фасовки. Забор крови производят из расчета 5-7 мл на кг массы тела ребенка. Кровь стабилизируют гепарином из расчета 20 ед на 1 мл или раствором глюглицира в соотношении 1:4. Центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин при температуре 5°C . Плазма удаляется плазмаэкстрактором или электроотсосом. К взвеси клеток через «систему переливания крови» добавляют физиологический раствор в соотношении 1:1. Затем добавляют иммунокорректоры: метрагил 0,5% раствор в разовой дозе 5-7,5 мг/кг или Т-активин из расчета 5-10 мкг на 1 кв.м. поверхности тела ребенка; после чего клеточную взвесь инкубируют в термостате при температуре 37°C в течение 3 часов. Далее центрифугируют при указанных параметрах с последующим удалением надосадочной жидкости. После трехкратной отмывки клеток средой или физиологическим раствором к осадку добавляют равный объем отмывающего раствора и хорошо перемешивают. Подготовленные таким образом клетки реинфузируют больному. Курс лечения состоит из 3-4 процедур с интервалом 3-4 дня.

Метод успешно апробирован у детей при тяжелых заболеваниях гнойно-воспалительной природы, генерализованных инфекциях различной этиологии, протекающих на фоне вариабельной врожденной или приобретенной иммунологической недостаточности, когда требуется срочная корригирующая терапия. Нормализация иммунного статуса и клинического состояния отмечена при абсцедирующих пневмониях, сепсисе, фурункулезе. После исправления основного и более выраженного нарушения в кратчайшие сроки, можно переходить к рутинным методам иммунокорректирующей терапии и реабилитации больного. Этот метод может быть использован не только с метранидозолом и Т-активинном, но и с другими иммунопрепаратами.

Криопреципитация плазмы крови, проводимая в присутствии гепарина на холоде (4°C), позволяет осажать и удалять преципитаты фибронектина, криоглобулинов, иммунных комплексов, некоторых медиаторов и иммуноглобулинов.

Регионарная иммунотерапия

Эндолимфатическая лимфотропная иммунотерапия (Колобов С.В. и др., 2001) предусматривает введение иммуномодуляторов в лимфатическую систему с учетом их фармакокинетики.

При закрытом лаваже лимфатической системы периферические лимфатические сосуды перфузируют растворами иммуномодуляторов, а при открытом – через дренированный грудной лимфатический проток. При этом может проводиться лимфосорбция, лимфоиммуносорбция (специфическая сорбция веществ на колонках с антителами) и лимфоферез.

Регионарная иммунотерапия включает ряд методов.

1. Инвазивные методы

- эндолимфатический (пункция и катетеризация любых лимфатических сосудов, центральных или периферических)
- лимфотропный инвазивный прямой (введение препаратов в мягкие ткани, под кожу, в собственную пластинку или подслизистую основу слизистых оболочек, в круглую связку печени и т.д.)
- лимфотропный инвазивный не прямой (создание подкожного депо в условиях временного венозаза)

2. Неинвазивные методы

- накожные методы
- введение препаратов через слизистые оболочки
- регионарный электрофорез иммуномодуляторов
- аэрозольные методы

Для лечения воспалительных процессов рекомендуется вводить комплекс препаратов: антибиотики, ингибиторы протеаз и иммуномодуляторы. Эндолимфатическая терапия используется при хирургических, гинекологических, бронхолегочных и других гнойно-воспалительных заболеваниях. Эффективность метода определяется высокой концентрацией и длительным действием препаратов в очаге поражения, при меньшей общей дозе за счет, их депонированием в лимфе и лимфатических узлах. Однако инвазивный метод технически сложен из-за необходимости катетеризации тонких лимфатических сосудов.

Предложен (Колобов С.В. и др., 2001) *регионарный лимфотропный метод непрямого насыщения* лимфатической системы лекарствами путем их введения в жировую клетчатку средостения (патология легких), брызжейку, слизистые оболочки (трахея, бронхи, ЖКТ).

Более того, регионарное подкожное, под слизистую оболочку или в/м введение иммуномодуляторов можно сочетать с усилением тропности к лимфатической системе при добавлении веществ, усиливающих проницаемость (гиалоронидаза, лидаза) или за счет пневмокомпрессии, путем создания венозаза на конечностях (наложением манжеты).

При острых хирургических заболеваниях (аппендицит, панкреатит, холецистит, перитонит) регионарная иммуномодулирующая терапия применяется как в предоперационный, так и послеоперационный периоды как комплекс методов иммунореанимации.

Энтеросорбция

Энтеросорбция предусматривает связывание и выведение из желудочно-кишечного тракта экзогенных и эндогенных веществ, особенно токсинов, усиление их биотрансформации.

В качестве сорбентов используют активированные угли, силикагели, альмагель, пищевые волокна и др. Предполагается, что сорбенты связывают и удаляют медиаторы и токсичные продукты, однако они могут связывать принимаемые лекарства (назначают через 2-3 часа), витамины, микроэлементы, задерживать усвоение белков, нарушать деятельность кишечника (запоры), что необходимо учитывать при их назначении.

Полифепан – полимер растительного происхождения, содержащий лигнин и целлюлозу, имеет капиллярно-пористую структуру с активными группами на поверхности. При назначении 0,5 г/кг/сутки в 2 приема за 1,5-2 часа до приема пищи и лекарств в течение 10 дней улучшал показатели иммунного статуса у больных хроническим обструктивным бронхитом: повышал уровень IgA, IgG, Тс, В-клеток (Земсков А.М. и др., 2002).

Полисорб – мелкодисперсный кремнезем имеет высокую сорбированную активность. Применяют 1-3% водную суспензию 100-150 мг/кг/сутки 3-5 раз в течение 5-7 дней. У детей с бронхиальной астмой повышал эффективность бронхолитической терапии, снижал уровень IgE, ЦИК, нормализовал уровень IgG, IgA, IgM, Т- и В-лимфоцитов (Земсков А.М., 2002).

Энтеросгель – кремнийорганический сорбент имеет гидрофобные и гидрофильные группировки, обеспечивающие высокое связывание токсинов, бактерий, не выводит микроэлементы и витамины. Назначают за 1,5-2, часа до еды или через 2 часа после по 15 г 3 раза взрослым, 5 г 3 раза в сутки – детям.

Иммунофизиотерапия

Иммунофизиотерапия – новое интенсивно развивающееся направление неспецифической иммунокорректирующей терапии, в которой используются источники физической энергии.

Физические факторы как источники энергии могут изменять иммунологическую реактивность путем прямого воздействия на лимфоидную ткань, или опосредованно через нервную и эндокринную систему. Как правило, сильные воздействия оказывают иммунодепрессивный эффект, а слабые и частично, средние — стимулирующий. Многие из них можно сочетать с химическими и биологическими иммуномодуляторами, как, например, при комбинированном физиотерапевтическом лечении.

Для усиления «иммунотропности» физиотерапевтических агентов рекомендуется воздействовать ими на органы СИ или зоны их проекции на коже.

Иммунофототерапия

Иммунофототерапия базируется на том, что различные виды лучевой энергии видимого и невидимого спектра вызывают иммуномодуляцию и могут подавлять или стимулировать иммунологическую реактивность, в зависимости от интенсивности и условий воздействия. Наиболее широко используется ультрафиолетовое, лазерное, рентгеновское и магнитное облучение.

Ультрафиолетовое облучение (УФО) как иммуномодулирующий фактор. В ультрафиолетовой части спектра (400-750 нм) различают три зоны: УФ-А (315-400 нм) индуцирует фотоаллергию и загар; УФ-В (280-315 нм) средневолновой, длинноволновой вызывает эритему, ожог, рак; УФ-С (200-280 нм) коротковолновой оказывает бактерицидный эффект и вызывает мутации. Видимый спектр соответствует 400-750 нм, а инфракрасный более 750 нм.

В зависимости от доз, длины волны и условий облучения можно получить стимуляцию или угнетение иммунных реакций. Как стимуляция, так и угнетение реакций иммунитета при УФО кожи, зависят во многом от его влияния на клетки Лангерганса, кератиноциты и другие антигенпредставляющие клетки, участвующие в распознавании антигенов.

Подавление ответа *in vivo* может зависеть от активации клеток-супрессоров. В процессе облучения появляются химически модифицированные молекулы и медиаторы (гистамин, нейропептиды, простагландины, ферменты). УФО-В подавляет способность клеток Лангерганса представлять антиген Т-хелперам 1 типа, ответственным за клеточный иммунитет, но эта способность сохраняется для Т-хелперов 2 типа, индуцирующих синтез антител. Поэтому оно угнетает реакции ПЧЗТ, в частности, проявления контактного дерматита. УФО-А стимулирует синтез меланоцит-стимулирующего гормона, который стимулирует синтез ИЛ-10, антагониста ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-2.

Облучение кожи и крови больных в одних случаях применяют с целью «десенсибилизации» и уменьшения реактивности при аллергии, в других – наоборот, для стимуляции иммунитета при его угнетении и вялой реактивности.

На СИ влияет УФО всех длин волн, в том числе естественное средне- и длинноволновое. Коротковолновые солнечные ультрафиолетовые лучи поглощаются озоном стратосферы, являются потенциальным мутагеном и иммунодепрессантом. Длинноволновые лучи угнетают ЕК и могут быть канцерогенном.

УФО-В с длиной волны 290-320 нм индуцирует выделение кератиноцитами кожи цитокинов (ИЛ-1, 6, 7, 10, 12, 15, ФНО α и др.), ингибирующих ИЛ-17, который является пре- β -ростовым фактором, усиливающим рост и дифференцировку Т-лимфоцитов. Поэтому иммунный ответ ингибируется. Кроме того, облучение лучами этого диапазона, в том числе и солнечное, вызывает дегрануляцию тучных клеток кожи с выделением гистамина, секрецию аксонами нервов субстанции Р, нейрокинина А, фактора роста нервов и других нейропептидов.

Минимальная эритемная доза УФО увеличивает резистентность к инфекции. При этом наблюдается увеличение активности ИЛ-1 в сыворотке крови добровольцев уже через 1-4 ч, которая возвращалась к исходному уровню через 8 ч (Granstein R., 1987). Когда добровольцев облучали минимальной эритемной дозой с длиной волны 280-380 нм, то через 24 ч после облучения в крови наблюдалось увеличение соотношения Т4/Т8, т.е. преобладали Т-хелперы. Аналогично уменьшение Т8 субпопуляции и увеличение Т4 наблюдалось при облучении чистой взвеси мононуклеаров в течение 5-30 с дозой мощностью 90 Дж/м² при длине волны 280-380 нм (Mc Grath H. и др., 1986).

Непосредственное воздействие *in vitro* на мононуклеары крови средневолновым спектром (290-320 нм) УФО в дозе 160 Дж/м² тормозило развитие иммунного ответа. Видимо УФО снижает экспрессию HLA-DR антигенов на макрофагах, изменяет иммунный ответ. Воздействуя на кожу, УФО стимулирует выделение кератиноцитами и макрофагами ИЛ-1. Он вызывает лихорадку и стимулирует белки острой фазы воспаления. Кровь доноров, облученная лучами с более короткой длиной волны - 254 нм в аппарате "Изольда" МД-73М и добавленная в соотношении 1:10 к аутологичной крови стимулировала фагоцитоз моноцитов и гранулоцитов (Самойлова и др., 1987).

Аутогемотрансфузия облученной крови все шире используется в клинике при различных заболеваниях, особенно осложненных гнойными процессами, трудно поддающимися обычной терапии и сопровождающимися нарушениями иммунитета. Аутологичная облученная кровь не только несет измененные воздействием клетки, но и индуцирует сдвиги в показателях реактивности за счет активации нейрогуморальных систем. При воздействии УФО на кровь развивается каскад фотохимических реакций, сопровождаемых изменением состава плазмы и мембран эритроцитов и лейкоцитов. Мембранотропные эффекты являются основными. Обычно ингибируется перекисное окисление липидов и активируется система антирадикальной защиты. На неизменные показатели СИ существенного влияния не отмечено. Однако при повышенных реакциях отмечена иммуносупрессия, а при ИД - увеличение уровня Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, фагоцитарной активности, бактерицидности крови.

Кровь облучают в аппаратах и кварцевых сосудах различной конструкции ("Изоolda" МД73-М, ЛК-5И, ЭУФОК, УФОК и др.) и используют ртутно-кварцевые лампы с разными характеристиками спектра (200-360 нм) и мощности ДРБ8-1, ПРК-2, ПРК-4, ДРТ-250, ЛПК-1 и др. Поэтому полученные данные отличаются. Метод апробирован при многих заболеваниях, вялотекущих, затяжных и хронических, гнойно-воспалительных и аутоаллергических процессах. Однако не рекомендуется при фотодерматитах и порфирии, а также СКВ.

Для облучения кровь берут из вены во флакон или мешок «Гемакон», «Колпалст» с гемоконсервантом глюцицир или с гепарином в количестве 1-3 мл на 1 кг массы тела. Облучают коротковолновым УФО (лампа ДРБ-8) или длинно- и средневолновым (лампа ЛЭ-8) в дозе 648 Дж/м² или 388 Дж/м² соответственно. Облученную кровь вводят больному капельно внутривенно. Оптимальным является проточный метод УФО крови, который позволяет облучать непрерывно большие объемы. Проводят 4-8 сеансов ежедневно или через день, или через 2-3 сут. Обычно за один сеанс облучению подвергается 150-300 мл крови больного, а эффективная доза составляет мощность 2 мВт/см² при длине волны 254 нм. Облучение можно сочетать с гемосорбцией, плазмаферезом и с последующим проведением терапии белковыми препаратами и плазмой крови.

Сходный лечебный эффект может оказывать и облученная консервированная донорская кровь.

Возможны: лихорадка, тромбозы, фотодерматиты и другие осложнения.

При облучении (пик =356 нм) крови детей (1-2 мл/кг) больных гнойно-воспалительными заболеваниями, ежедневно по 10-18 мин, курсом 3 сеанса не отмечено существенного увеличения сниженного уровня Т-клеток, более того, имелась тенденция к его дальнейшему снижению, примерно через 2 недели. Однако это УФО оказывает благоприятное влияние на состояние детей вскоре после воздействия, нормализует состав и функции В-лимфоцитов и нейтрофилов. Дополнительное воздействие ультразвуком на тимус (см. ниже), предотвращало отсроченную Т-лимфопению и вызывало подъем уровня Т-клеток. Поэтому УФО-крови полезно сочетать с озвучиванием тимуса (Новикова В.И., Деркач Ю.Н. и др., 1988).

Лазерное излучение оказывает биостимулирующее воздействие, изменяет уровень перекисного окисления, обладает антиоксидатным и стабилизирующим эффектом на мембраны клеток. От этого зависит повышение фагоцитоза и уровень Т- и В-лимфоцитов, интерферонов. Стимулирующий эффект больше зависит от поляризованности, чем от когерентности излучения. В ИТ применяют низкоэнергетические лазеры с синей (385-404 нм), зеленой (540-560 нм) и красной (560-580 нм, 760 нм) зонами спектра. Существует индивидуальная чувствительность к лазерному излучению. Эффект чаще наблюдается через 2-3 сеанса, реже - в течение 1-го сеанса терапии.

Показания: гнойно-воспалительные заболевания на фоне ИД, аутоиммунные заболевания для усиления восстановления, регенерации тканей с целью иммунореабилитации.

В медицине широко используется гелий-неоновый лазер (633 нм). Степень проникновения излучения видимой области в ткани зависит от длины волны. Излучение длиной волны 500 нм поглощается в кровеносных сосудах кожи, а более длинноволновое проникает до подкожной клетчатки (Девятков и др., 1987). Сдавление ткани, уменьшение ее кровенаполненности увеличивает глубину проникновения.

Высокоинтенсивное излучение лазера применяют при коагуляции и рассечения тканей. Для биостимуляции в физиотерапии используется низкоэнергетическое излучение. Глубина проникновения излучения гелий-неонового лазера в мышцы и кожу в 2-2,5 раза больше, чем гелий-кадмиевого. Видимо, это зависит от особенностей кровоснабжения, так как в синей области спектра оптическая плотность крови в 7 раз больше, чем в красной.

Лазерное облучение используется для *воздействия на биологически активные точки (лазерная акупунктура)*, облучения пораженной ткани и крови.

Эффект на биологически активные точки подобен иглорефлексотерапии. Обычно облучают «красным» лазером «общеукрепляющие» или «метаболические и эмоциональные» точки излучением мощностью 4 мВт/см² по 10-20 сек на каждую (Крюк и др., 1986). Красный лазер может применяться для облучения лимфоидной ткани глоточного кольца при хронических тонзиллитах и фарингитах, с целью стимуляции регенерации и угнетения инфекционного воспалительного процесса. У часто болеющих детей (Вавилова В.П. и др., 1994) применяли два лазера комбинированно: гелий-неоновый лазер через световод на слизистую оболочку верхних дыхательных путей с экспозицией 15 сек и инфракрасный лазер (800 нм, 4 мВт) в контактном режиме транскутанно на зоны проекции миндалин и регионарных лимфатических узлов по 1 мин и на биологически активные точки по 5 сек. Суммарно один сеанс продолжался 3-5 мин.

Курс 10 сеансов. При пневмониях, астме проводили лазерное облучение тимуса, зон Геда, надпочечников, симпатической нервной системы, каротидного синуса (1-2 мин). Наблюдалось уменьшение рецидивов заболеваний, нормализовался иммунный статус.

Применяют гелий-неоновый, азотный, углекислый и аргоновый лазеры. В оптимальных дозах от 0,2-0,5 и 2-5 мВт/см² при экспозиции 5-8 и 8-10 мин (курс 10-30 процедур), они стимулируют регенерацию ткани, пролиферацию клеток при многих заболеваниях. Лазерный свет усиливает пролиферацию лимфоцитов и других лейкоцитов, синтез иммуноглобулинов, а в целом – кроветворение и кровообращение. В физиотерапии (Улащик, 1997) применяют плотности потока мощности лазерного излучения от 0,5 до 50 мВт/см², общая длительность процедуры не более 20-30 мин, причем одно поле облучают от нескольких секунд до 5-10 мин.

Для лазерного облучения крови используют: гелий-неоновые лазеры с непрерывным излучением 0,63 мкм и мощностью 1-200 мВт: ЛГ-75, УФЛ-01 «Ягода», АЛОК-1 и др.; полупроводниковые лазеры с импульсным режимом излучения 0,8-0,9 мкм с мощностью 2-15 Вт и длительностью импульса 10⁻⁷-10⁻⁹ с (Лазурит 3М, Азор-2К, «Узор» и др.). Дозу оценивают по плотности потока мощности на 1 см² поверхности (на кровь <50 мВт/см²). Экстракорпорально облучают кровь в проточной системе 15-20 мин, при мощности 20-30 мВт/см².

Тимофеев В.Т. и соавт. (1991) проводили *внутрисосудистое (внутривенное) облучение крови у больных РА лазером* через кварц-полимерный световод (длина волны 632,8 нм, плотность мощности на выходе световода 0,8-1,0 мВт/см², интервал между облучениями 4-7 дней и получили достоверный клинический эффект у всех 50 больных РА, что выражалось в ослаблении болевого синдрома, меньшей утренней скованности, уменьшении числа воспаленных суставов и сопровождалось положительной динамикой лабораторных показателей. Уровень иммуноглобулинов классов G, M, A, ЦИК и титр РФ имели тенденцию к снижению. Повышалась функциональная активность Т-супрессоров.

Местное воздействие *инфракрасного* низкоэнергетического лазерного излучения на область тимуса и щитовидной железы увеличивает уровень α₁-тимозина и Т-клеток.

Радио- и рентгеновское облучение уже в средних дозах является мощным иммунодепрессивным агентом. Даже после местного лечения опухолей наблюдаются стойкие изменения в составе популяций и субпопуляций лимфоцитов, т.е. возникает вторичный иммунодефицит. Однако при воздействии сверхмалых доз описаны иммуностимулирующие эффекты.

Поляризованный свет оказывает модулирующие эффекты на клеточные мембраны и в зависимости от продолжительности и интенсивности облучение может стимулировать метаболизм кератоцитов, увеличивает секрецию цитокинов, в частности ФНОα, синтез антител классов IgM, IgG, IGA.

Различные физиотерапевтические методы иммуномодуляции

Иммунокоррекция ультразвуком. Как и другие методы физиотерапии, ультразвук может стимулировать, а иногда и угнетать иммунный ответ. Однако обычно используется как средство иммуностимуляции (Улащик В.С., Чиркин А.А., 1983). Он может стимулировать макрофаги, усиливая их хемотаксис и фагоцитоз, миграцию и пролиферацию лимфоцитов. Ультразвуковая терапия хронических тонзиллитов (Цыганов и др., 1978), вызывала через 1-3 мес увеличение бласттрансформации лимфоцитов на микробные антигены, синтез IgA, но уменьшение количества IgM и IgG содержащих клеток.

Для определения иммуномодулирующего эффекта ультразвука лимфоциты крови озвучивали (Новиков Д.К., Новикова И.А., 1986) в акустически прозрачных пробирках из нитрата целлюлозы при интенсивности ультразвука 0,15 Вт/см². В предварительных опытах подобрана оптимальная экспозиция воздействия – 15 минут. При работе в непрерывном режиме выявлено усиление на 60-100% способности Т-лимфоцитов образовывать "активные" розетки с эритроцитами барана с одновременным увеличением количества эритроцитов в розетке. Способность В-лимфоцитов к розеткообразованию с эритроцитами мыши существенно не изменялась. Выявлена значительная избирательность действия ультразвука, вызывающего увеличение концентрации или аффинности только «рецепторо-активных» Т-лимфоцитов. По видимому, воздействуя на клетку, ультразвук изменяет концентрацию в ней циклических нуклеотидов и, как следствие этого, экспрессию некоторых рецепторов.

Воздействие ультразвуком через кожу на зоны проекции *селезенки* (Новиков Д.К., 1987) у больных различными аллергическими заболеваниями в непрерывном режиме, при интенсивности ультразвука от 0,2 до 0,4 Вт/см² и длительности процедур от 3 до 5 мин. ежедневно в течение 10 дней сопровождалось благоприятной клинической и иммунологической динамикой. Уже после 5 процедур у больных различными формами бронхиальной астмы снижался коэффициент бронхоспазма при пневмотахометрии, аускультативно уменьшалось количество сухих хрипов. Одновременно отмечено у большинства больных возрастание количества Т-лимфоцитов, наиболее выраженное при их низком исходном содержании. Далее в тех случаях, когда не происходило количественных изменений Т-лимфоцитов, увеличивалось процентное содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fc-рецепторы к IgG (Т-супрессоры). Через месяц после курса ультразвуковой терапии у части больных бронхиальной астмой отмечено значительное уменьшение приступов, даже их прекращение, однако у других эффект был временный.

Сходные эффекты получены при воздействии на «зону селезенки» КВЧ, ДВ и других видов энергии.

В связи с тем, что при сепсисе нарушена дифференцировка лимфоцитов В.И. Новикова (1980,1983) изучила возможность иммуностимуляции больных сепсисом детей путем озвучивания их тимуса. После апробации нескольких вариантов озвучивания основным методом было избрано воздействие ультразвуком на зону тимуса (ход волн за грудиной, параллельно грудине) доза 0,2 Вт/см² по 5 минут; 8 таких процедур проводили через день, иногда ежедневно. Клинические результаты применения ультразвука у больных детей разных групп были неодинаковыми и зависели от исходного уровня Т-лимфоцитов. Хороший эффект наблюдался у детей со значительно сниженным исходным уровнем Т-лимфоцитов в крови до 20-25%. Улучшение состояния детей наблюдалось уже через день после второго озвучивания. Хотя оно оставалось тяжелым, заметно улучшалось самочувствие, дети становились более активными, улучшался аппетит, сон, снижалась температура (у одного ребенка впервые за 4 месяца температура нормализовалась). После периода значительного улучшения, наблюдавшегося до конца курса озвучивания, состояние детей в дальнейшем улучшалось постепенно. Наряду с этим нормализовались показатели иммунного статуса: увеличивалось сниженное количество Т-лимфоцитов, нормализовался состав субпопуляций В-лимфоцитов и нейтрофилов, сниженное соотношение Тх/Тс — увеличивалось. Однако уровни иммуноглобулинов сыворотки крови и ЦИК были менее чувствительны к действию ультразвука и нормализовались постепенно в процессе выздоровления больных. По-видимому, озвучивание тимуса влияет на миграцию клеток и вызывает сдвиги в их составе. Поэтому ультразвук целесообразно назначать лишь больным со значительными изменениями в составе Т- и В-лимфоцитов, но не при нормальном их уровне. Оказалось полезным сочетать его с инъекциями Т-активина, стимулирующего созревание Т-клеток (Деркач Ю.Н., 1988).

Другие виды физиотерапевтических воздействий на зону тимуса – КВЧ, ДВ, лазерное облучение вызывают аналогичные эффекты.

Ультразвук используется для **фонореза иммуномодуляторов**, что усиливает эффект обоих слабых факторов. Фонорез интерферона на слизистую (например, глаз) проводят при интенсивности 0,2 - 0,3 Вт/см² при непрерывном режиме в течение 5-7 мин, используя как контактную среду 2 мл раствора препарата или его мазь. Количество процедур 2-10. Лечение применялось при вирусных поражениях глаз, губ, при тонзиллитах (0,4 Вт/см²) и др.

Волны крайне высокой частоты (КВЧ) обладают иммуностимулирующим эффектом: усиливают синтез антител, фагоцитоз, секрецию цитокинов, активируют Т-лимфоциты. Причем нормализуют сниженные показатели, не изменяют нормальные. Электромагнитное поле сверхвысокой частоты 30-300 ГГц (длина волн 1-10 мм) вызывают конформационные изменения макромолекул, обеспечивают устойчивость к действию свободных радикалов. Положительное влияние отмечено при облучении зоны тимуса у больных ревматоидным артритом, вирусным гепатитом, язвенной болезнью желудка, гнойной хирургической инфекцией и мочекаменной болезнью.

Магнитотерапия постоянным или переменным магнитным полем может использоваться как иммуномодулирующее воздействие, повышающее неспецифическую резистентность организма. Эффект зависит от параметров воздействия и от того, в какую фазу иммунного ответа оно применено. В терапевтических дозах магнитотерапия оказывает противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию, активирует фагоцитоз, ослабляет аллергические реакции. Она может применяться в сочетании с лазерным излучением — **магнитолазеротерапия**. Кроме того используется и магнитофонорез лекарств, в том числе иммуномодуляторов, который рекомендуют применять раньше, чем электро- или фонорез.

Ультратонотерапия – применение высокочастотного напряжения и небольшой силы. Оказывает противовоспалительный и противоаллергический эффект, улучшает местный обмен ткани и микроциркуляцию. Непосредственное действие на СИ мало изучено.

Дециметровые волны (ДВ) вызывают выброс Т-лимфоцитов из тимуса и селезенки, увеличивая их содержание в лимфатических узлах, в основном, за счет Т-супрессоров. Сверхчастотные (433-460 мГц) и небольшой мощности (до 70-100 Вт). ДВ обладают иммуномодулирующим действием, вызывают перераспределение клеток СИ. Они имеют преимущества перед другими методами высокочастотной и сверхвысокочастотной терапии из-за высокой степени поглощения энергии и большой проникающей способности в ткани (7-9 см), что позволяет воздействовать на лежащие в глубине иммунокомпетентные органы. При воздействии ими на зону проекции надпочечников, как и других видов волновой энергии, наблюдается усиление образования глюкокортикостероидов и угнетение аллергических реакций, т.е. иммуносупрессивный эффект.

При воздействии на тимус (см. выше) ДВ увеличивают в крови уровень Т-лимфоцитов.

Иглорефлексотерапия (ИРТ) может действовать как иммуномодулятор. Под влиянием ИРТ наступают изменения состава крови, фагоцитарной активности и антителообразования. Она повышает неспецифическую резистентность, обладает иммуностимулирующим эффектом, стимулирует активность макрофагов. Однако может супрессировать различные фазы иммунных реакций: слабые частые воздействия стимулируют, но сильные, редкие – супрессируют. Давно используется при аллергических и кожных заболеваниях, уменьшает зуд. Обладает десенсибилизирующим действием, угнетает развитие атопии, может снижать или предотвращать развитие приступа удушья при бронхиальной астме. Нормаль-

лизует показатели иммунного статуса. В сочетании с внутривенным введением гепарина эффективна при нейродермитах и экземе. Как вариант ИРТ могут применяться воздействия лазером, или акупунктурная франклинизация, когда зону введения иглы подвергают действию постоянного электрического поля высокого напряжения (Улащик, 1986).

Гипертермия уже через 90 минут усиливает синтез иммуноглобулинов и секрецию цитокинов и гамма-интерферона.

Гипобарическая барокамера улучшает показатели иммунитета у больных, прошедших курс лечения.

Гипербарическая оксигенация нормализует измененные показатели иммунного статуса и может использоваться с целью иммунореабилитации.

Методы электрофореза различных иммуномодуляторов, позволяют использовать их прежде всего для целей местной иммунотерапии, т.е. при локализованных патологических процессах. С давних пор применяется электрофорез различных противомедиаторных средств. Чаще используют антигистаминные. Электрофорез позволяет ввести в очаг поражения любые иммуностимулирующие вещества, как иммуностимуляторы, так и иммунодепрессанты. Учитывая нередкий побочный эффект последних, такое введение может служить альтернативой общепринятому; к тому же оно требует меньшего количества вещества, что немаловажно при его дороговизне и дефиците. Разработаны методы электрофореза фторафура и 5-фторурацила, которые в постоянном поле перемещаются к аноду. Метод применен для лечения ревматоидного артрита (Улащик, 1986). Высокоэффективен электрофорез веществ, растворенных в диметилсульфоксиде (ДМСО), который по нашим данным (Новиков Д.К. и др., 1987) является иммуномодулятором. В большей степени он стимулирует активность нейтрофилов (Булавкин, 1987). Более того, такой электрофорез можно использовать для гипосенсибилизации аллергенами.

Аэрозольный способ введения лекарств широко используется при заболеваниях органов дыхания. Вводит можно как иммуномодуляторы-стимуляторы (Т-активин, продигозан, левамизол, интерферон и др.) при хронических неспецифических заболеваниях легких с признаками ИДС, так и иммуносупрессоры. Аэрозольная форма глюкокортикостероидов (бекотид и др.) применяется для лечения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Курортотерапия, спелеотерапия, лечебная физкультура, массаж, сауна оказывают благоприятное воздействие на иммунный статус в период исчезновения острых проявлений заболевания. Так как эти воздействия не являются иммуностимулирующими, их положительное влияние опосредовано через нейроэндокринные механизмы. Отмечается стабилизация показателей статуса, нормализованных в процессе предшествующей иммунотерапии. По существу они служат методами *иммунореабилитации*. Однако сильное воздействие любого фактора может приводить к неблагоприятным изменениям.

Методы психонейроиммуномодуляции (психотерапия, различные виды тренинга и релаксации) должны использоваться для ликвидации иммунодепрессии, индуцированной стрессами.

Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия

Глюкокортикостероиды как иммунодепрессанты

Глюкокортикостероидные препараты широко используются для угнетения иммунных реакций при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, реакциях отторжения трансплантатов и других состояниях, т.е. всегда, когда повышенная иммунная реакция обуславливает патологический процесс.

Глюкокортикоиды (ГК) путем диффузии проникают в клетку и связываются с цитоплазматическими фосфопротеиновыми рецепторами, которые в неактивном состоянии находятся в комплексе с белком теплового шока – hsp90, поддерживающим гормонсвязывающие домены. Димер рецептор-гормон переносится в ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами: активатором стероидного рецептора (SRC-1) и белком, связывающим цАМФ-чувствительный элемент (СВР), обладающий активностью ацетилтрансферазы. Он ацетирует гистоны, уменьшая плотность хроматина и усиливает возможность РНК-полимеразы катализировать синтез матричных РНК – транскрипцию генов, образующих противовоспалительные белки:

- ингибитора ядерного фактора каппа В (NFκB), активирующего экспрессию провоспалительных генов
- липокартина-1, ингибирующего фосфолипазу А и синтез арахидоновой кислоты
- ИЛ-10, угнетающего синтез цитокинов воспаления
- нейтральной пептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины

Кроме того, «гормон-рецепторные» комплексы непосредственно взаимодействуют с факторами транскрипции (NF-κB, AP-1), участвующими в продукции воспалительных белков: ИЛ-1, 6, 8, 11, 13, 16, 17, ФНОα и др.; индуцибельных синтазы NO и циклооксигеназы-2, молекул адгезии. Поэтому ГК оказывают геномные эффекты связывания с ДНК: ацетилирование гистонов, активация синтеза противовоспалительных белков и метаболическое побочное действие, а также внегеномные эффекты – взаимодействие

с факторами транскрипции, деацетилирование гистонов, подавление синтеза провоспалительных белков (Емельянов А.В., 2005).

В низких дозах (<10 мг/сутки) уже через 30 мин в основном влияют на геном, в средних (1 мг/кг/сутки) – дополнительно на рецепторы, а в высоких (более 1 г/сутки) – дополнительно на мембраны клеток.

Эффект их на иммунную систему многогранен. Прежде всего они угнетают воспалительную реакцию, экссудацию, пролиферацию, проницаемость капилляров, стабилизируют мембраны лизосом лейкоцитов. Они стимулируют выброс нейтрофилов из костного мозга; удлиняют время их циркуляции в крови, блокируют миграцию, прилипание и накопление в очагах воспаления. Далее, они тормозят все фазы иммунного ответа: вызывают лимфолизис, снижают циркулирующий пул лимфоцитов, угнетают фагоцитоз и миграцию макрофагов, подавляют пролиферацию лимфоцитов, их взаимодействие с другими клетками, эффекторные реакции (взаимодействие с клетками-мишенями, выброс медиаторов, их периферические эффекты). Через 4-6 часов после однократного внутривенного введения глюкокортикостероидов (ГК) число гранулоцитов увеличивается, а лимфоцитов и моноцитов уменьшается, возвращаясь к норме через 24-48 часов.

Для лечения аллергических и аутоаллергических заболеваний как иммунодепрессанты и противовоспалительные средства используются различные синтетические ГК, свойства которых отличаются (табл. 9.4).

Таблица 9.4.

Сравнительная активность глюкокортикостероидов

Препарат	Эквивалентные дозы	ГК*	МК**	Длительность (сут.)
Короткого действия				
Гидрокортизон	20	1	1	0,5
Кортизон	25	0,8	1	0,5
Средней продолжительности действия				
Преднизолон	5	4	0,8	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	0,5-1,5
Длительного действия				
Триамцинолон	4	5	–	1-2
Дексаметазон	0,75	25	–	1,5-3
Бетаметазон	0,6	30	–	1,5-3

Примечание: *ГК – глюкокортикостероидная активность, **МК - минералокортикостероидная

Глюкокортикостероиды влияют на углеводный, липидный и белковый обмены. Они вызывают гипергликемию, угнетают секрецию инсулина; тормозят синтез белка в мышцах, усиливают экскрецию азота и аминокислот, но стимулируют синтез белков в печени; подавляют окисление и мобилизацию жира из депо, нарушают минеральный обмен; вызывают задержку натрия и воды и стимулируют выделение кальция и калия. Поэтому при длительном применении экзогенных ГК, развивается целый ряд *осложнений* в различных органах и системах.

Стероидная резистентность может быть первичной и вторичной. Она диагностируется при астме в случаях отсутствия прироста ОФВ₁ более чем на 15% после приема 30-40 мг преднизолона ежедневно в течение 2 недель. Первичная резистентность встречается редко (5% случаев), обусловлена снижением количества ГК-рецепторов. Вторичная – обусловлена высоким уровнем цитокинов воспаления на фоне вирусных и бактериальных инфекций и действия табачного дыма; нарушением транслокации «ГК-рецептор» в ядро и др.

Наряду с указанными эффектами кортикостероиды могут обладать некоторой тропностью к определенным субпопуляциям лимфоцитов (кортизолчувствительные лимфоциты, Пыцкий В.И., 1984), увеличивают соотношение Т-хелперы /Т-супрессоры, подавляют взаимодействия и адгезию Т-клеток путем снижения экспрессии молекул адгезии.

Показаниями для назначения ГК являются различные среднетяжелые и тяжелые заболевания, развивающиеся вследствие аллергических реакций. Абсолютные показания — анафилактический шок, тяжелые токсикодермии (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона, астматический статус при бронхиальной астме) и аутоаллергические заболевания (СКВ, РА), аллотрансплантация тканей, некоторые виды опухолей и инфекционных осложнений. Относительными показаниями служат различные среднетяжелые аллергии, проявления пищевой, химической аллергии, сывороточной болезни, упорно рецидивирующая бронхиальная астма, альвеолиты, некоторые случаи поллинозов и другие состояния.

Относительными противопоказаниями являются различные тяжелые заболевания, однако при угрожаемых жизни больного состояниях (анафилактический шок и др.), ГК вводят, используя для предупреждения осложнений симптоматические средства.

Дозы ГК, назначаемые для терапии и схемы применения различны и зависят от показаний, которые можно разделить на 3 группы:

- 1) интенсивная терапия максимальными дозами (например, при анафилактическом шоке, астматическом статусе), включая ударные дозы;
- 2) обычная, преимущественно заместительная терапия в связи с недостаточностью их в организме (увеличение потребления или недостаточный синтез) – применяются средние дозы;
- 3) поддерживающая постоянная терапия, когда после достижения клинического эффекта используются минимальные индивидуально подобранные дозы препаратов, определяемые эмпирически (1-7,5 мг преднизолона в сутки).

Пути введения ГК различны. Они могут вводиться перорально, внутримышечно, внутривенно, а также в виде дозированных аэрозолей и мазей. Местное применение последних уменьшает отрицательное общее резорбтивное действие, снижает побочные эффекты. Схемы лечения зависят от целей назначения ГК. Ежедневная интенсивная терапия обычно кратковременная, предназначена для быстрого купирования процесса; используются инъекционно или перорально средние и большие дозы ГК. Средние дозы преднизолона для внутривенного и внутримышечного введения – 60-90 мг, большие – 120-150 мг через 4-6 часов (до 1,5 г в сутки) или 1-1,5 мг/кг и до 20-30 мг/кг. Гидрокортизон вводят внутривенно или внутримышечно по 4-8 мг/кг; пик концентрации в крови – через 30 мин., полностью выводится через 24 часа. Соответственно в эквивалентных дозах используют другие препараты. Перорально назначают от 60 до 100 мг – ударную дозу на несколько дней и быстро, в течение 3-5 дней, уменьшают до отмены. Такие схемы используют при острых аллергических и аутоиммунных состояниях. Иногда при этом сочетают внутривенное и пероральное введение. Кратковременное применение ГК не вызывает развития стероидной зависимости.

Поддерживающая терапия показана при выраженных обострениях хронических заболеваний. При этом используют пероральное введение, начиная со средних доз (20-50 мг преднизолона) и после достижения стойкого эффекта их постепенно снижают – до минимальных оптимальных доз. Это то минимальное количество препарата, которое обеспечивает полный клинический эффект; оно назначается на длительный прием при стероидзависимых формах бронхиальной астмы и тяжелых аутоаллергических заболеваниях.

При поддерживающем длительном применении оптимальным является альтернирующие и интермиттирующие схемы, а также местные, например, аэрозольное воздействие.

Прерывистая альтернирующая схема состоит в том, что 2-х суточную дозу назначают утром через день. При интермиттирующей терапии в течение 3-х дней назначают более высокую дозу, чем поддерживающая, а затем следует 3-х дневный перерыв. Эти схемы используют при АЗ и бронхиальной астме.

При некоторых рецидивирующих видах аллергии (пищевая, химическая и другие) могут применяться *продолгованные* формы ГК с интервалами между инъекциями от 14 дней до 4 мес., чаще – через 4-6 недель. Их применяют на фоне предварительного купирования острого состояния обычными формами. Эффект от пролонгированного препарата наблюдается через 0,5-1 час от дипроспана или через 1-2 дня – кеналога. Для определения дозы ориентируются на то, что при поддерживающей пероральной дозе триамцинолона – 4 мг, необходимо ввести 2 мл (40 мг) *кеналога* внутримышечно. Метипред вводят внутримышечно по 40-80 мг 1 раз в 2-4 недели. *Дипроспан* – по 1 мл в/м, эффект наступает через 0,5-1 час из-за быстрорастворимого бетаметазона фосфата и продолжается до 3-4 недель за счет бетаметазона дипропионата.

Отмена ГК при кратковременном применении производится быстро и не вызывает осложнений. В случае длительной, поддерживающей терапии – дозу снижают постепенно, так как может возникнуть "синдром отмены", проявляющийся резким ухудшением состояния больного. Ориентировочно можно считать, что при приеме 20-30 мг преднизолона вначале снижают 5 мг каждые 5 дней, с 10 мг – на 2,5 мг каждые 5 дней, а с 7,5 мг по 1 мг 5-10 дней. При бронхиальной астме иногда необходимо еще более постепенное снижение дозы. В период снижения доз применяют средства, стимулирующие функцию надпочечников (синактен, витамин С, глицирам, этимизол), а также настои листа черной смородины, инжира, клюквы, корня солодки.

Ингаляционные ГК используют для длительного поддерживающего лечения астмы средней тяжести и тяжелой. Ингаляции ГК в среднетерапевтических дозах (400-600 мкг/сут), позволяют достигнуть эффекта при тяжелой астме без их перорального применения. Использование спейсеров (трубчатых емкостей, в которые препарат высвобождается из ингалятора, а затем вдыхается) – более чем в 4 раза уменьшает отложение ГК в ротоглотке и появление осложнений, и в 2-2,5 раза увеличивает количество препарата в бронхах. При длительном применении ГК отмечают местные осложнения в виде кандидоза слизистой оболочки ротоглотки с болью в горле, появлением белых бляшек. Кандидоз обусловлен повышением концентрации глюкозы в слюне и угнетением местного иммунитета (секреторного IgA, макрофагов и др.). Встречается охриплость из-за миопатии мышц гортани. У детей возможна задержка роста костей и полового созревания при применении больших доз. Системные побочные реакции и угнетение надпочечников на ингаляции ГК могут появляться при дозах выше 1-2 мг/сутки.

Для ингаляций применяют флунизолид, будесонид (бенакорт), триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат, мометазон фураат, циклезонид.

Цитостатики

После стимуляции антигеном повышается обмен веществ в лимфоидных клетках и они становятся высокочувствительными к угнетающим его веществам.

Для неспецифического подавления иммунного ответа используются различные препараты и методы. Антипролиферативные агенты, подавляющие клеточное деление в том числе лимфоцитов, как правило, иммуносупрессивны. К ним относятся антимаболиты (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил и др.), некоторые антибиотики (актиномицин Д и др.). Созданы препараты относительно специфично угнетающие реакции иммунитета, направленные против лимфоцитов – антилимфоцитарные иммуноглобулины и моноклональные антитела.

Все средства, уменьшающие количество лимфоцитов обычно иммуносупрессивны. Некоторые препараты, действуют одновременно на разные параметры иммунной реакции. Начата разработка селективных ингибиторов иммунных реакций, угнетающих определенные звенья СИ.

Иммуносупрессивная терапия, в связи с опасностью возникновения многочисленных тяжелых осложнений требует особых показаний, контроля за иммунологическим статусом больного, клинико-лабораторными показателями. Обычно она применяется при неэффективности терапии обычными средствами, упорном быстро прогрессирующем течении болезни и строго по индивидуальным показаниям.

Абсолютным показанием для НПИ является аллотрансплантация органов, СКВ, узелковый периартериит, склеродермия, синдром Гудпасчера и некоторые тяжелые формы аллергических и аутоаллергических заболеваний при необходимости терапии цитостатиками, ее комбинируют с глюкокортикостероидами. Причем, цитостатики применяют при необходимости подавления иммунопролиферативных процессов. Относительные показания особенно при неэффективности других средств: иммунная тромбоцитопения, ревматоидный артрит, гломерулонефриты и др. Длительность НПИ зависит от многих факторов: характера заболевания, эффективности и переносимости препарата и пр. Скорость появления клинического эффекта после назначения НПИ различны: она быстра для глюкокортикоидов и медленна для цитостатиков. Так клинический эффект после назначения антимаболитов наблюдается через 10-40 и даже 60 дней, алкирующих соединений через 10 дней, антибиотиков – через 3 дня (Д. Нелиус, 1984).

Для каждого иммуносупрессивного средства существует свой апробированный способ применения. Однако, учитывая общее токсическое действие большинства этих средств, представляет интерес возможность их местного применения в очаге поражения, что уменьшает побочное действие.

Так, например, разработан электрофоретический способ введения некоторых иммуносупрессантов (Улащик В.С., 1986). При ревматоидном артрите I-II степени активности проводили электрофорез 1-2% раствора 5-фторурацила с катода на область пораженных суставов в течение 15-20 минут ежедневно. Курс 10-12 процедур.

Антимаболиты блокируют обмен, из-за структурного сходства с физиологически активными соединениями, необходимыми для синтеза ДНК или РНК. Важными иммунодепрессантами этой группы являются антагонисты пурина и пиримидина, фолиевой кислоты.

Антагонисты пурина, например, 6-меркаптопурин встраивается в нуклеиновую кислоту вместо обычного пуринового основания блокируя синтез РНК и ДНК и клеточное деление. Начальная доза перорально 2 мг/кг, а при длительном лечении 0,5-1-4 мг/кг. По иммунодепрессии равен имурану (см. ниже), но обладает большей цитостатической активностью. При ревматизме применяют по 5-100 мг в сутки в течение 4-10 дней с перерывами 3-10 дней, на курс – 1,5-3,0 г. При СКВ по 50 или 150-300 мг/сутки в течение 1,5-2 месяца; хроническом аутоиммунном гепатите – 25-200 мг/сутки в течение 2 месяцев и до 5 лет. Осложнения: язвенная болезнь желудка, гастроэнтероколиты, угнетение костного мозга, поражения печени.

Азатиоприн (имуран) производное меркаптопурина (по силе действия его 100 мг соответствуют 55 мг второго препарата). Угнетает синтез антител и пролиферацию лимфоцитов, индуктивную фазу иммунного ответа, в связи с нарушением в них синтеза нуклеиновых кислот. Иммунодепрессивная активность выражается в ингибции антителообразования, реакцией клеточного иммунитета, активности естественных киллеров, синтез ИЛ-2 и интерферонов. В большей степени подавляются Т-супрессоры, поэтому в некоторых условиях иммунный ответ частично стимулируется. На фагоцитоз и макрофаги не влияет. Обычные дозы 100-200-300 мг/сутки или 1,5-4,0 мг/кг в течение 2-6 месяцев. Переносится лучше других депрессантов, но угнетает гепопозз (лейкопении, анемии), гепатотоксичен и канцерогенен, повышает чувствительность к инфекциям.

Антагонисты пиримидина (5-фторурацин и др.) высокотоксичны и не нашли широкого применения.

Антагонисты фолиевой кислоты. Метотрексат (аметоптерин) в дозах 100-1000 мг/м подавляет активность дигидрофолатредуктазы и тем самым образование тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Подавляет пролиферацию клеток и синтез антител. В низких дозах обладает противовоспалительным действием, угнетая активность фолатзависимых ферментов, усиливая накопление аденозина, подавляющего воспаление. Кроме того, подавляет синтез

ФНО α , а усиливает – ИЛ-10, ингибирующий воспаление; индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов. Снижает уровень ИЛ-6, растворимого ИЛ-2R.

Применяют при аутоаллергических заболеваниях, инфекционных процессах, неспецифических полиартритах, СКВ и др. Дозы 2,5-5 мг/сутки перорально или парентерально, за неделю 10-20 мг (Д. Нелиус, 1984). При заболеваниях печени противопоказан.

Алкилирующие соединения. Препараты этой группы связываются с гуанином ДНК, что разрушает ее или блокирует репликацию. Кроме того, они инактивируют некоторые ключевые ферменты. Причем, действуют как на пролиферирующие, так и на покоящиеся клетки.

Циклофосфан угнетает пролиферацию и непролиферативную фазу иммунного ответа и синтез антител, воспалительные реакции. В активное иммуносупрессивное соединение переходит лишь в организме. Применяется при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, аллотрансплантации. Начальные дозы 200-400 мг/сутки или 2-3 мг/кг, а при длительном применении 75-100 мг/сутки (2-3 мг/кг).

Осложнения: подавление гемопоэза, геморрагические циститы, энтероколиты, тошнота, рвота, выпадение волос, поражение печени.

Хлорбутин имеет сродство к синтезу IgM и используется поэтому для лечения лимфолейкозов и злокачественных лимфом. Дозы препарата 0,05-0,2 мг/сутки в течение нескольких месяцев. Другие алкилирующие соединения (тиофосфамид, митомицин С и пр.) как иммуносупрессоры малоактивны.

Разные иммуносупрессивные средства

Многие антибиотики влияют на обмен РНК, ДНК и на синтез белка как бактерий, так и клеток человека, вызывая тем самым цитостатический эффект.

Актиномицин Д обладает наибольшим иммуносупрессивным действием среди этой группы препаратов. Соединяясь с ДНК он тормозит деление клеток. Высокотоксичен и длительно не применяется. В основном используется в трансплантологии для подавления кризиса отторжения трансплантата, парентерально 0,01-0,02 мг/кг.

Алкалоиды блокируют митоз в метафазе и поэтому их используют как цитостатики. Винкристин и в меньшей степени винбластин применяют при аутоиммунных заболеваниях, некоторых аллергиях, аллотрансплантации по 2 мг внутривенно 1 раз в неделю (Д. Нелиус, 1984); или по 800 мг/сутки (Л. Йегер, 1986) при ревматоидном артрите. Но обладают нейротоксичностью, вызывают парестезии, атаксии и другие нарушения. Предпринимались попытки применять колхицин при ряде заболеваний, в том числе при бронхиальной астме, но иммунодепрессивный эффект его слабый.

Л-аспарагиназа, разрушая аспарагин, угнетает пролиферацию клеток; сильнее влияет на клеточный иммунитет, чем на синтез антител. Применяют при аллотрансплантации и аутоиммунных заболеваниях по 100-1000 ЕД/кг/сутки. Возможны поражения печени, ЦНС, почек и поджелудочной железы.

Д-пеницилламин – соединение с тиоловой группой, разрушает иммунокомплексы, подавляет синтез IgM, в том числе ревматоидного фактора, поэтому используется в основном, при ревматоидном артрите, а также при склеродермии, прогрессирующем хроническом гепатите и фиброзе легких. Обычные дозы – 0,9-1,8 г/сутки. Побочные эффекты – нефриты, экземы и др.

Циклоспорин А (сандииммун) является циклическим пептидом, состоящим из 11 аминокислот. Выделен из мицелия грибов *Cylindrocapsa liquidum* и *Trichoderma polysporum*; плохо растворим в воде, но хорошо в спирте, оливковом масле, органических растворителях (ДМСО, Твин 80), имеет М.М. 1200 дальтон. Обладает противогрибковым, противовоспалительным, противомаларийным и сильным иммунодепрессивным действием. Ингибирует первичный, и в меньшей степени вторичный иммунный ответ на Т-зависимые антигены, особенно если вводится до антигена. Подавляет ранние этапы активации CD4⁺ Т-клеток, синтез ИЛ-2, гамма-интерферона, ФНО α Т-хелперами 1 типа и ИЛ-1 макрофагами, а в целом ПЧЗТ и синтез антител. В терапевтических концентрациях непосредственно ингибирует выброс гистамина из человеческих базофилов, лактоферрина из нейтрофилов. Основой действия служит регуляция активности ядерных факторов транскрипции (NF-AT, AP-3, NF-kB) и подавление активности кальциневрина, передающего сигнал от Т-клеточного рецептора цитокиновым промотерам

Наиболее эффективен и испытан при аллотрансплантации органов, предотвращает криз отторжения трансплантатов. Начальная доза 3-5 мг/кг/сутки внутривенно на 100 мл физиологического раствора, медленно, в течение 2-6 часов. Применяется и при аутоаллергических заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит, увеиты, псориазе, инсулинзависимом диабете, синдроме Шегрена, склеродермии и др.) внутрь в дозах 2-5 мг/кг/сутки (капсулы) до улучшения состояния. Вызывает ряд осложнений: нефротоксичен и поражает клетки проксимальных и дистальных канальцев, а также гепатоциты; угнетает гемопоэз.

FK-506. Препарат получен из гриба рода *Streptomyces tsukubaensis*, обнаруженного в почве в Японии. Относится к классу лактонов. Структурным аналогом его является рапамицин – противогрибковый антибиотик. Тормозит активацию Т-лимфоцитов. Доза 1-1,5 мг/кг массы тела в день обеспечивает эффект в 100 раз больший, чем эффект циклоспорина А. Действие препарата сходно с эффектом циклоспорина А.

Распространенными осложнениями всех видов иммуносупрессии являются угнетение гемопоэза и снижение резистентности к инфекции, желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции, которые появляются в относительно ранние сроки после начала лечения. Необходим постоянный контроль за содержанием лейкоцитов в крови, сначала 2 раза в неделю, затем по мере адаптации больного 1 раз в 2-4 недели. Некоторые цитостатики проявляют канцерогенное и тератогенное действие. Поэтому назначение иммуносупрессантов всегда должно быть достаточно аргументированным; учитывается состояние печени и почек. Обычно терапию назначают с больших доз и после получения клинического эффекта переходят на поддерживающую терапию более низкими дозами и продолжают не менее 3 недель до получения стойкой ремиссии. Почти всегда цитостатические препараты комбинируют с глюкокортикостероидами для снижения доз и уменьшения токсического действия. Наименее токсическим действием обладают азатиоприн и 6-меркаптопурин. Эффективность оценивают по клиническим и иммунологическим показателям.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают противовоспалительным и жаропонижающим действием. Установлено, что эти эффекты обусловлены подавлением образования ряда противовоспалительных медиаторов (простагландинов, гистамина, тромбоцитарного фактора). Противовоспалительным и умеренным иммунодепрессивным действием обладают препараты различных групп: салицилаты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициламид); антроиловой кислоты (мефенамовая и флуфенамовая кислоты); производные пиразолона (амидоприн, метиндол); пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, супрофен), индолуксусной (индометацин, метиндол и др.), фенилуксусной (вольтарен, ортофен и др.), хинолиновые производные (делагил, резохин, плаквенил, хлорхолин, квинакрин).

Салицилаты угнетают антителогенез, хемотаксис лейкоцитов, пролиферацию лимфоцитов, агрегацию тромбоцитов. Однако как и другие перечисленные препараты в большей степени влияют на образование медиаторов немедленной гиперчувствительности и процессы кооперативных взаимодействий Т- и В-лимфоцитов, а также на миграцию и функции нейтрофилов, ингибируют ферменты лизосом, активацию комплемента. Наиболее активны в этом индометацин и мефенамовая кислота, которые дополнительно тормозят дифференцировку полипотентных стволовых клеток (Соловьев Г.М. и др., 1987). Применяют при аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Препараты могут вызывать гастрит, язвы желудка, шум в ушах, анемию, аллергию.

Аминохинолиновые, антималярийные препараты (делагил, плаквенил, хингамин, резохин, хлорохин) ингибируют активность ферментов, медиаторов аллергии и воспаления, стабилизируют лизосомы, угнетают обмен нуклеиновых кислот, индуцируют апоптоз лимфоцитов. Влияние на иммунокомпетентные клетки сильнее, чем у других противовоспалительных средств, но слабее, чем у цитостатиков. Применяются чаще при аутоаллергических заболеваниях (ревматоидный артрит, СКВ и др.). Дозы 0,25 г/сутки делагила или 0,2 г плаквенила после еды. Эффект появляется через 6-8 недель. Могут возникать диспепсии, сыпь, дерматиты, облысение и др.

Лефлюномид – производное изоксазола, в крови превращается в малонитриламид, ингибирующий дигидрооротатдегидрогеназу, необходимую для синтеза уридинмонофосфата, участвующего в активации Т-лимфоцитов. Применяют в дозе 20 мг/сутки при ревматоидном артрите и других АЗ в сочетании с метотрексатом.

Микофенолата мофетил (селлсепт), превращаясь в организме в микофеноловую кислоту, ингибирует образование ГМФ, ГТФ и синтез гуаниновых нуклеотидов. Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез антител, адгезивные молекулы. Назначают по 1 г 2 раза в сутки 6 мес, затем 0,5 г/сутки 6 мес при СКВ-нефритах, РА, васкулитах, склеродермии и других АЗ. Побочные эффекты: диарея, рвота, лейкопения, анемия.

Тимодепрессин – пептид двух неприродных, правовращающих аминокислот (триптофана и глутаминовой кислоты) в последовательности γ -D-Glu-D-Trp; снижает количество лимфоцитов, их активацию, ранние фазы лимфопоэза. Показан больным со всеми видами аутоиммунных цитопений: аутоиммунной гемолитической анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой; при курсовой цитостатической терапии. Суточная доза тимодепрессина составляет 10-30 мкг на 1 кг массы тела в сутки. Препарат вводят подкожно или внутримышечно по 1,0-3,0 мл 0,1% раствора, ежедневно в течение 5-7 дней. Интраназально препарат вводят 1-2 раза в сутки по 1 мл 0,1% раствора в течение 5-7 дней. Перерыв между курсами 7-14 дней. В тяжелых случаях длительность курса может быть увеличена до 8-10 дней, перерыв сокращается до 5 дней.

Разные лечебные препараты обладают ранее неизвестными свойствами иммунодепрессантов при нормальных или патологических состояниях организма. Примером могут быть психотропные вещества (производные ГАМК транквилизаторы), которые действуют как иммуносупрессоры на СИ. Противосудорожные барбитураты подавляют В-клетки, вызывая у больных формирование селективной недостаточности иммуноглобулина А. Витамин D₂ в дозах 100-200 тыс. ЕД/сутки при приеме в течение 10 дней подавляет функции Т-клеток.

Гепарин угнетает некоторые реакции иммунитета. Димедрол и другие Н-1 блокаторы подавляют синтез антител. Бисептол и рифампицин – синтез антител. Реакции ПЧЗТ снижают тетрациклин и амфотерицин В, тогда как хемотаксис фагоцитов – гентамицин, тобрамицин, амикацин и амфотерицин В.

Дифференцировка лимфоцитов нарушается под влиянием бисептола, тетрациклина, хлорамфеникола, нитрофуранов.

Цитостатическим и иммуносупрессивным эффектом могут обладать различные химические соединения распространенные в быту и промышленности: инсектициды, пестициды, дефолианты, гербициды, минеральные удобрения (особенно нитраты). Мишенью этих препаратов скорее всего является регуляторное звено лимфоцитов иммунного ответа. Поэтому, при назначении ИТ необходимо учитывать вероятный эффект этих иммуносупрессорных препаратов и точку приложения их действия.

Иммуносупрессивные антитела

Антилимфоцитарная сыворотка и иммуноглобулин разрушают лимфоциты и вызывают лимфоцитопению. Их получают путем иммунизации животных (лошадей и пр.) лимфоцитами человека. Взаимодействие как с Т- так и с В-лимфоцитами. Применение антилимфоцитарного иммуноглобулина, регулирующего только с Т-клетками, уменьшает частоту побочных реакций. Для стандартизации и оценки активности определяют лимфоцитотоксины (титр более 1:512), степень ингибиции Т-розеткообразования (титр свыше 1:6000) или подавления пролиферации лимфоцитов (более 1:1000). Вводят внутримышечно или медленно внутривенно 5-10 мг/кг или более высокие (10-20 мг/кг) дозы. Повторные инъекции ксеногенных иммуноглобулинов могут вызывать анафилактические реакции, сывороточную болезнь, но они меньше, чем цитостатики угнетают гемопоэз, действуют более избирательно. Обычно используются при аллотрансплантации органов, а также при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях.

Лимфоглобулин – лошадиный антилимфоцитарный глобулин 100 мг, флакон по 5 мл, обладает иммуносупрессивной активностью за счет подавления Т-лимфоцитов. Показания: трансплантация органов: предотвращение и лечение реакций отторжения при трансплантации почек, сердца, поджелудочной железы и печени; лечение апластической анемии; предлагается для лечения синдрома трансплантат-против-хозяина. Противопоказания: аллергия к лошадиному белку, острые вирусные заболевания. Схема применения: вводят в крупную вену, соблюдая следующие условия: произвести внутривенное введение антигистаминных препаратов за 1 час до начала инфузии; лимфоглобулин должен вводиться только после разведения в физиологическом растворе в сочетании со стероидами. Профилактика реакции отторжения трансплантата: 1 флакон/10 кг массы тела/24 часа в течение 1-3 недель. Апластическая анемия: 1-2 флакона/10 кг массы тела/24 часа в течение 5 дней.

Тимоглобулин – кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин для человека 25 мг (флакон); обладает иммуносупрессивной активностью за счет истощения функции Т-лимфоцитов. Показания: трансплантация органов: предотвращение и лечение реакций отторжения при трансплантации почек, сердца, поджелудочной железы и печени; лечение апластической анемии; предлагается для лечения синдрома трансплантат-против-хозяина. Противопоказания: аллергия к кроличьему белку; острые вирусные заболевания.

Моноклональные антитела (мАТ) против Т-клеток и Т-хелперов являются разновидностью антилимфоцитарных препаратов. Обычно это мышинные иммуноглобулины и обладают всеми отрицательными свойствами чужеродных иммуноглобулинов других животных, хотя более специфичны. Наибольшее применение они нашли при аллотрансплантации для предотвращения криза отторжения и «очищения» донорского костного мозга от Т-лимфоцитов.

Муромонаб-CD3 – мышинные мАТ – IgG против CD3 молекулы Т-лимфоцитов человека. Используют для профилактики кризов отторжения аллотрансплантатов (почки) в/в 5 мг/сутки 10-14 дней. Возможен отек легких.

Базиликсимаб (симулект) – химерное мАТ «мышино-человечье» против α -цепи ИЛ-2 рецептора (CD25), ингибирует активацию лимфоцитов, индуцируемую ИЛ-2. Применяют для подавления реакции отторжения аллотрансплантатов взрослым 20 мг за 2 часа до трансплантации и 20 мг на 4й день после нее. Детям 2-15 лет – две дозы по 12 мг/м² каждая аналогично.

Осложнения: запоры, диарея, кандидоз, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, увеличение массы тела, отеки, анемия, поражения почек и др.

Инфликсимаб (ремикейд) – химерные мышино-человечьи мАТ к ФНО α применяют при тяжелом РА анкилозирующем спондилите, болезни Крона, псориатическом артрите в комбинации с другими препаратами. Снижение уровня ФНО α наблюдается к 12-й неделе от начала лечения, а уровни ИЛ-6, Е-селектина, фактора роста фибробластов уменьшаются уже после первой инъекции препарата.

Осложнения: крапивница, одышка, инфекции, туберкулез и др.

Иммунотоксины – новый вид иммуносупрессивных средств. Они представляют собой сложные комплексы из антител (чаще моноклональных специфичных против антигена-мишени иммунной клетки), и связанного с ними токсического фактора (рицин, дифтерийный токсин) с добавлением веществ, облегчающих проявление токсичности. Используются в трансплантологии и иммунотерапии опухолей. Предприняты попытки лечения ими аутоаллергических заболеваний. Для подавления воспаления используют мАТ против ФНО α -молекул адгезии, VCAM-1, VLA-4 и другим.

Антитела, связывающие различные вещества

Антитела могут быть получены против любых биоактивных веществ – лекарств, гормонов и т.д. Они могут использоваться для их нейтрализации и последующей элиминации из организма.

Fab-фрагменты антител применяют для лечения гликозидной интоксикации. Больным с передозировкой или отравлением дигоксином вводят внутривенно Fab-фрагменты антител (1100 мг в 600 мл физиологического раствора) против дигоксина, что снимает интоксикацию и устраняет мерцательную аритмию, резистентную к другим средствам.

Моноклональные антитела против IgE используются для подавления аллергических реакций при бронхиальной астме.

Антитела против ренина отменяют экспериментальную гипертензию.

10. ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИИ

Взаимодействие между системой иммунитета и микроорганизмом может либо не иметь последствий, либо привести к колонизации им тканей, что проявится широким спектром клинических вариантов инфекционного процесса.

Патогенность микроорганизмов и иммунитет

Инфекция (инфекционный процесс) – патологический процесс в организме, возникающий вследствие взаимодействия между патогенным микроорганизмом и клетками и тканями **неиммунного, чувствительного** макроорганизма, сопровождающийся размножением микроорганизма, изменением реактивности макроорганизма, повреждением тканей. Инфекция – это один из возможных результатов взаимодействия микро- и макроорганизма. Другим, вероятно, более частым, является естественная резистентность, возникновение иммунитета или его усиление (при наличии).

Собственно «инфекционная болезнь» – это частное клиническое проявление инфекционного процесса, крайняя степень его развития.

Для возникновения инфекционного процесса необходимы *три основных условия: патогенный возбудитель, проникновение его во внутренние среды организма, восприимчивость макроорганизма*. При этом развитие инфекционного процесса определяется степенью выраженности трех названных условий. При первом условии оно зависит от дозы и вирулентности возбудителя, при втором – от состояния естественных барьеров макроорганизма и места проникновения возбудителя, при третьем – от резистентности – иммунитета макроорганизма.

Хотя индукция и интенсивность инфекционного процесса и зависят от дозы, вирулентности, пути проникновения возбудителя, однако главным является степень недостаточности естественного или приобретенного иммунитета макроорганизма. Именно недостаточность иммунитета – *относительный* (к данному возбудителю) или *абсолютный иммунодефицит*, в каждой конкретной ситуации служит определяющим фактором развития инфекции.

Поэтому инфекционная болезнь – это прежде всего иммунодефицитная болезнь у индивида, у которого патогенность проникшего инфекта больше его «иммунитетных возможностей» в момент заражения.

Способность организма человека противостоять различным микроорганизмам обусловлена двумя механизмами: *неспецифической противоинойфекционной резистентностью*, которая сразу направлена на множество инфекционных агентов, и развитием *специфического приобретенного иммунитета* к конкретным микроорганизмам.

Резистентность может быть видовой, врожденной генетически детерминированной, обусловленной естественными неиммунитетными барьерами (у человека против некоторых инфекций животных и, наоборот). Приобретенная популяционная резистентность возникает из-за адаптивного иммунитета у большей части населения после вакцинации или перенесенной инфекции. Восприимчивость для всех инфекций является индивидуальной и всегда обусловлена недостаточностью иммунитета к инфекту. Если имеется резистентность – иммунитет, то не возникают даже особо опасные инфекции. Из-за отсутствия чувствительных людей после тотальной вакцинации была ликвидирована заболеваемость оспой. Если бы были высокоэффективные вакцины, то можно было бы свести к минимуму остальные инфекции, тогда могли бы заболеть только люди с иммунодефицитами.

Условно-патогенные бактерии и грибы индуцируют инфекционный процесс в организме с нормальными защитными механизмами лишь тогда, когда соотношение инфицирующей дозы на единицу защитного фактора, например, на один фагоцит, будет превышать какой-то критический уровень, т.е. при *относительном иммунодефиците*. В такой ситуации фагоцит не в состоянии поглотить и переварить данное число микробов. Обычно инфекции, реализуемые («вызываемые») условно-патогенными микробами, возникают у людей с дефицитами в системе иммунитета, когда для этого достаточно небольшой дозы микроорганизмов, не инфицирующей людей с нормальной СИ, т.е. при наличии абсолютного иммунодефицита.

Облигатно-патогенные бактерии (особо опасных инфекций – чумы, сибирской язвы и др.) обладают высокой вирулентностью, факторами подавления и преодоления естественных барьеров иммунитета нормального, но неиммунного к ним организма (*относительный иммунодефицит*). Для защиты от них требуется предварительная активация СИ, индукция антител и/или иммунных Т-клеток, т.е. создание иммунитета, тогда и эти бактерии не могут его преодолеть.

Многие вирусы способны преодолевать барьеры естественного врожденного иммунитета, однако после индукции приобретенного иммунитета путем вакцинации (корь, полиомиелит, грипп и др.) инфекция не возникает.

Инфекционные болезни – это обширная группа заболеваний человека, вызываемых патогенными вирусами, бактериями, риккетсиями, грибами и простейшими у чувствительных макроорганизмов. Инфекционные болезни – ведущая причина смертности в мире: ежегодно погибает около 17 млн. человек. Появились новые инфекции – ВИЧ-инфекция, лихорадка Эбола, атипичная пневмония и др. Отмечается активация ранее известных болезней – туберкулеза, гепатитов, малярии в связи с изменчивостью микроорганизмов и модуляцией иммунореактивности людей в сторону повышения их чувствительности.

Следовательно, главной стратегией борьбы с инфекциями в 21-м веке должно быть иммунопрофилактическое повышение популяционной и индивидуальной неспецифической и специфической резистентности – иммунитета у людей.

Механизмы преодоления бактериями барьеров иммунитета

Микроорганизмы различаются по своей способности вызывать инфекционный процесс у человека или животных, т.е. по патогенности.

Патогенность, или болезнетворность, является видовым признаком и представляет собой потенциальную возможность микроорганизма вызывать заболевание в чувствительном к нему макроорганизме. Патогенность определяет специфику инфекционного процесса, закреплена генетически и зависит от способности микроорганизмов образовывать факторы патогенности (токсины, ферменты агрессии) и наличия рецепторов к клеткам-мишеням.

Гены, ответственные за факторы патогенности (ГФП) входят в состав мобильных генетических элементов (транспозонов, плазмид, умеренных бактериофагов). Эти гены токсинов, адгезинов, факторов инвазии участвуют в селекции патогенных клонов микробов, обеспечивая быстрый способ приобретения новых генов в процессе эволюции и возникновения новых типов возбудителей, или новых вариантов среди известных. Таким путем возникают штаммы микробов с множественной лекарственной устойчивостью (микобактерии, стафилококки и др.).

Особенности организации ГФП обуславливают возникновение их комплексов – «островов патогенности». Эти «острова», попадая в сапрофиты, переносят им свойства паразитизма в том числе способность *синтеза транспортной системы III типа*, ответственной за доставку факторов патогенности в эукариотные клетки макроорганизма.

Вирулентность – степень патогенности, является индивидуальным фенотипическим признаком каждого отдельного штамма патогенного микроорганизма и измеряется минимальными смертельными дозами. DLM – минимальная смертельная доза – минимальная доза микроба или токсина, вызывающая гибель 95% животных определенного вида и возраста, взятых в опыт; LD 50 – 50% летальная или инфицирующая доза, вызывающая гибель 50% животных более точно отражает вирулентность и показывает разную иммунитетную резистентность животных одного вида. Высоковирулентные микроорганизмы даже в малых дозах могут вызывать заболевания со смертельным исходом у иммунологически здоровых неиммунных индивидуумов, а условно-патогенные – лишь при иммунодефицитах и большой дозе инфекта.

Вирулентность патогенных микроорганизмов обусловлена их способностью избирательно прикрепляться к чувствительным клеткам хозяина (*адгезия*), размножаться на их поверхности (*колонизация*), проникать в эти клетки (*пенетрация*) или подлежащие ткани (*инвазия*), преодолевать неспецифические и специфические факторы иммунитета (*агрессия*), образовывать экзотоксины (*токсигенность*), иметь общие антигены с клетками макроорганизма (*антигенная мимикрия*), оказывать *иммунодепрессивное действие*.

Место проникновения микроба в организм обозначается как *входные ворота инфекции*.

Первые этапы инфекционного процесса – *адгезия и колонизация* обусловлены неспецифическими и специфическими факторами.

Адгезия микробов к эпителию необходима для их размножения и образования колоний. В этом процессе участвуют электростатические силы и гидрофобные связи: чем выше гидрофобность поверхности бактерии, тем сильнее ее адгезия к клетке хозяина.

Многие бактерии имеют пили, которыми прилипают к поверхности клеток. Некоторые варианты *E. coli* несут пили I типа и могут связываться с клеточными рецепторами, содержащими D-маннозу, которая блокирует это взаимодействие. Другие имеют P-пили, прилипающие к P-фрагменту антигенов групп крови. Эта адгезия обусловлена наличием в пиях дисахарида α -D-галактопиранозил-(1-4)- β -D-галактопиранозид (GAL-GAL адгезия). Типы *E. coli*, прилипающие к эпителию кишечника, энтеропатогенны и индуцируют диарею. Липотейхоевые кислоты и M-белки стрептококков (*Streptococcus pyogenes*) имеются на фимбриях и обуславливают их адгезию к эпителию слизистой оболочки полости рта. Причем лигандом является липидная часть липотейхоевой кислоты, а рецептором – фибронектин на эпителии. Шигеллы прилипают к интегринам на мембранах M-клеток, находящихся в эпителии, покрывающем пей-

еровы бляшки, фагоцитируются ими, но не убиваются и, таким образом, избегают киллинга макрофагами. *Neisseria gonorrhoeae* использует пили как первичные адгезины и Ора-белок (opacity associated proteins) как вторичный адгезин для прикрепления и проникновения в лейкоциты. Антитела, блокирующие молекулы адгезии бактерий, препятствуют развитию инфекции.

Специфичность взаимодействия микроорганизмов с рецепторами на поверхности клеток обуславливает тропность отдельных возбудителей к определенным органам и тканям. Она определяет основные пути проникновения (входные ворота) и механизм передачи инфекции. Так ряд бактерий и вирусов имеет специфические адгезины к рецепторам эпителия дыхательных путей и распространяются только с помощью аэрогенного механизма передачи (респираторная группа инфекций).

Эти возбудители проникают через слизистую оболочку дыхательных путей. Проникновению бактерий способствует повреждение эпителия тропными вирусами (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, грипп). Заражение происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Крупные частицы с бактериями задерживаются слизистой носа и бронхов, а мелкие (менее 5 мкм) достигают альвеол.

Из входных ворот возбудитель распространяется различными путями. В одних случаях он попадает в лимфатические сосуды и током лимфы разносится по органам и тканям (лимфогенный путь распространения). В других случаях возбудитель распространяется с током крови (гематогенный путь распространения). От места входных ворот зависит клиническая картина заболевания. Например, если чумный микроб проникает через кожу, развивается бубонная или кожно-бубонная форма чумы, через дыхательные пути - легочная.

Многие возбудители инфекционных заболеваний размножаются внутриклеточно и способны распространяться в межклеточном пространстве различных органов, в связи с чем очень важными компонентами вирулентности являются *пенетрация и инвазия*, которые, как правило, связаны со способностью микроорганизмов продуцировать ферменты, вызывающие повреждение мембран живых клеток и волокон тканей: гиалуронидазу, нейраминидазу, протеиназы и др.

Инвазия в ткани для многих бактерий – ведущий механизм вирулентности. Некоторые виды сальмонелл проникают в стенку кишечника через контакты эпителиальных клеток.

Агрессия – собирательный фактор вирулентности, определяется способностью микроорганизмов подавлять неспецифическую и иммунную защиту организма с помощью специальных веществ различной природы, встроенных в поверхностные структуры стенки (белок А стафилококка, белок М-гемолитического стрептококка, липополисахариды грамотрицательных бактерий, корд-фактор возбудителя туберкулеза, Н-, О- и Vi-антигены энтеробактерий и др.), а также специальных ферментов или токсических метаболитов, которые разрушают и инактивируют иммуноглобулины, комплемент, лизоцим, интерфероны и другие гуморальные и клеточные компоненты иммунитета.

Уклонение от переваривания фагоцитами – распространенный механизм преодоления иммунитета. Иногда бактерии выделяют токсины, подавляющие хемотаксис фагоцитов, а некоторые – имеют капсулы, препятствующие их адгезии. Шигеллы, сальмонеллы, риккетсии «скрываются» от макрофагов в клетках эпителия, которые их не переваривают. Другие «обходят» механизмы переваривания в самих макрофагах. Так, *Legionella pneumophilla* проникает в альвеолярные макрофаги и индуцирует пневмонию. Прилипание их к макрофагам вызывает появление длинных псевдоподий, которые образуют вокруг легионеллы кольца, формирующие затем пузырьки (кольцевой или спиральный фагоцитоз). Фаголизосомы ингибируются и бактерии размножаются в пузырьках. Микобактерии туберкулеза и бруцеллы живут в цитоплазме, препятствуют образованию фагосом, а другие бактерии могут быть резистентны к ферментам фаголизосом. Существуют и иные антифагоцитарные механизмы: выделение каталазы, разрушающей перекись водорода; связывание белков хозяина. Стафилококк имеет белок А, который связывает Fc-фрагмент IgG. Фагоцит может не узнать такой стафилококк, покрытый IgG. Микобактерии синтезируют липоарабиноманнан, который подавляет активацию фагоцитов интерфероном-гамма.

Грамотрицательные бактерии имеют на мембране длинные О-специфические цепи, которые активируют комплемент альтернативным путем, но на удалении от клеточной стенки, не вызывая ее повреждения.

Наконец, при неблагоприятных условиях (действии антибиотиков, факторов иммунитета) многие бактерии могут трансформироваться в L-формы или переходить в стационарную фазу *неделящихся* клеток, которые длительно персистируют в тканях, не вызывая эффективной иммунной реакции.

Капсулы бактерий богаты сиаловыми кислотами, способствующими связыванию с C3b-компонентом фактора Н, а не В, что подавляет активность C3-конвертазы комплемента. Поэтому капсулообразующие бактерии, кишечная палочка, стрептококки группы А и другие, мало чувствительны к комплементу. Более того, М белок стрептококков связывает фактор Н, что приводит к усилению распада комплекса C3bВ.

Экзотоксины и эндотоксины

Токсическое действие микробов обусловлено синтезом ими экзо- и эндотоксинов.

Экзотоксины продуцируются в основном *грамположительными микробами* (стафилококками, возбудителями дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены и др.), которые выделяют их во внеш-

ную среду. По химической природе они являются термолабильными белковыми веществами, обладающими ферментативными свойствами и избирательно поражающими отдельные органы и ткани. *Высоко-токсичны*: 5 нг/кг ботулинического токсина – смертельны для человека. Экзотоксины изменяют обмен веществ, нарушают окислительный цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), вызывают выраженные явления интоксикации, сопровождающиеся нарушением деятельности физиологических систем: нервной, эндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Они *органотропны*, например, экзотоксин возбудителя столбняка избирательно блокирует холинергические структуры двигательных центров спинного и продолговатого мозга, а холероген и некоторые энтеротоксины активируют аденилатциклазу энтероцитов, что приводит к увеличению выхода жидкости в просвет кишечника и диарее.

Многие экзотоксины (стафилококковые, энтеротоксины и др.) действуют как *суперантигены*, вызывая поликлональную активацию 20-40% всех Т-лимфоцитов (обычный антиген 0,1-0,001%), так как связываются не с рецептором (TCR), как обычные пептиды-антигены, а с варибельным участком его β-цепи, это приводит к выделению Т-лимфоцитами избытка цитокинов и развитию воспаления.

Описано около ста бактериальных токсинов, которые отличаются друг от друга по молекулярной массе, химической структуре, рецепторам к различным клеткам макроорганизма, биологической активности и др.

По механизму действия экзотоксины различаются.

Порообразующие токсины повреждают клеточные мембраны. Гемолизин стафилококка – α-токсин – гексамер (м.м. 33 kDa) связывается с фосфатидилхолином или холестеринем клеточных мембран и полимеризуется, образуя «ножку», проходящую через мембрану, которая служит порой для выхода калия и поступления натрия и воды. В итоге наступает осмозис.

Блокаторы синтеза белка связываются с РНК-рибосом (токсины энтеробактерий) или блокируют факторы элонгации (экзотоксины дифтерийной и синегнойной палочки).

Активаторы вторичных мессенджеров – активируют внутриклеточные медиаторы и мессенджеры – передатчики сигналов. Они состоят из субъединиц двух типов. *Субъединица А* ответственна за токсичность, активирует аденилатциклазу, а *субъединица В* обеспечивает прикрепление токсина к клеточным рецепторам. Так, например, субъединица В холерогена (токсина холерного вибриона) прикрепляется к рецепторам энтероцитов и обеспечивает его транспорт в клетку. Субъединица А холерогена – фермент АДФ-рибозилаза связывается с G-белками энтероцитов и активирует аденилатциклазу, которая увеличивает уровень внутриклеточного цАМФ, что приводит к потере воды – диарее.

Тетаноспазмин (экзотоксин столбняка) – Zn-металлопротеаза связывается с рецепторами пресинаптической мембраны нейронов и проникает в тормозные и вставочные нейроны и подвергает протеолизу синаптобrevин и везикулоассоциированный протеин, что освобождает глицин и гаммааминомасляную кислоту, которые вызывают клонические и тонические судороги.

Ботулотоксин (токсин возбудителя ботулизма) тоже Zn-зависимая металлопротеаза связывается с пресинаптической мембраной мотонейронов и расщепляет синаптобrevин и синактин с освобождением ацетилхолина и нарушением нервно-мышечной передачи.

Экзотоксины вызывают иммунный ответ со стороны макроорганизма и нейтрализуются соответствующими антителами (антитоксинами). Инактивированные формалином или другим способом, утратившие токсичность, но сохранившие антигенность, экзотоксины получили название *анатоксинов*, которые применяются в качестве вакцин для профилактики и лечения заболеваний.

Эндотоксины тесно связаны с клеточной мембраной микробной клетки и освобождаются только после ее разрушения. Они содержатся преимущественно в *грамотрицательных* микробах. По химической природе относятся к липополисахаридам (ЛПС), в составе имеют О-антиген. Эндотоксины, в отличие от белковых экзотоксинов, более устойчивы к высокой температуре и вызывают однотипную реакцию не зависящую от того, из каких бактерий они происходят.

После освобождения из бактерии эндотоксин связывается с липополисахаридсвязывающим белком LBP крови (lipopolysaccharide-binding protein), а этот комплекс с рецептором CD14 на поверхности макрофага, что и вызывает выброс из него ИЛ-1, ФНОα и других цитокинов. Кроме того, на макрофагах и других клетках имеются особые Toll белки, служащие рецепторами для ЛПС.

Эндотоксины (ЛПС) стимулируют образование макрофагами цитокинов, простагландинов и свободных кислородных радикалов.

При выделении бактериями небольшого количества эндотоксина, секретлируемые макрофагами биологически активные вещества, способствуют уничтожению инфекции, инициируя локальный регулируемый иммунный ответ. Типичные эффекты, которые при этом наблюдаются (небольшая температура, мобилизация специфического и неспецифического иммунитета в ответ на микроорганизмы) обеспечивают в норме выздоровление. Тяжелая инфекция, сопровождаемая освобождением большого количества эндотоксина, вызывает системное выделение различных медиаторов, а они дилатацию сосудов и резкое падение артериального давления, что наблюдается при бактериальном, эндотоксиновом шоке.

Эндотоксины, в отличие от экзотоксинов, не вызывают сильного специфического иммунного ответа и синтеза нейтрализующих антител.

Иммунодепрессивное действие экзо-, эндотоксинов, других факторов патогенности – важный фактор преодоления защитных барьеров. Многие вещества микробов подавляют активность фагоцитов, ме-

таболизм нейтрофилов, угнетают активность Т хелперов и, наоборот, несколько активируют супрессивные механизмы иммунного ответа.

К факторам вирулентности относится также "антигенная мимикрия" – наличие у возбудителей общих антигенов с антигенами человека. Белки теплового шока hsp 60 и 70 кД имеют у микобактерий туберкулеза, сальмонелл и в клетках человека, что приводит к уклонению бактерий от иммунологического ответа хозяина. С одной стороны, – макроорганизм толерантен, не отвечает на антигены микроба, сходные по строению с его собственными, с другой стороны, – в случае возникновения такого ответа развивается аутоиммунная реакция на свои макромолекулы.

Изменение патогенности и вирулентности микроорганизмов

Вирулентность микробов не постоянна и может изменяться спонтанно или целенаправленно:

I. Снижение или утрата:

Механизм

- Мутации генов при воздействии мутагенов (радиация и др.)
- Утрата плазмид с генами токсинов

Способы понижения вирулентности

- Длительное культивирование на голодных средах (получение вакцины БЦЖ)
- Культивирование в маловосприимчивом организме
- Воздействие температурами (повышение – снижало вирулентность бациллы сибирской язвы)
- Воздействие мутагенами
- Генно-инженерные перестройки генома

Применение

- Для создания вакцин

II. Индукция или усиление вирулентности

Механизм

- Спонтанные или индуцированные генетические рекомбинации (конъюгации, трансформации, трансдукции), мутации, включение в геном ГФП
- Перенос генов умеренными фагами (дифтерийная палочка)
- Приобретение плазмид (непатогенная кишечная палочка от патогенной)
- R-S диссоциация

Способы повышения вирулентности

- Пассажи через восприимчивый организм
- Генно-инженерные перестройки генома

Значение

- Внутрибольничные и другие инфекции, создание бактериологического оружия

Противобактериальный иммунитет

Факторы, определяющие форму и тяжесть течения инфекционного процесса, зависят от микроорганизмов (доза, патогенность, вирулентность и т.д.) и от состояния макроорганизма (возраст, общее состояние здоровья, состояние иммунокомпетентных систем и т.д.).

Результатом взаимодействия микробов и макроорганизма может быть *нестерильный иммунитет*, когда факторы патогенности и иммунитет уравновешены, *стерильный иммунитет* – освобождение от инфекта и *инфекция* – размножение вирулентного микроба.

Неспецифическая резистентность и местный иммунитет. Возбудители заболеваний часто проникают в организм через слизистые оболочки носа, дыхательных путей, глаз, мочеполовых путей и кишечного тракта. Реже это происходит через кожу, преимущественно при повреждении эпителия.

На пути проникновения микробов находятся местные факторы защиты. Неповрежденная кожа и слизистые оболочки непреодолимы для многих микроорганизмов. Кроме механического барьера, кожа обладает значительными бактерицидными свойствами, которые связаны с выделением молочной и жирных кислот, ферментов, пота, сального секрета и т.д. Слизистые оболочки носоглотки и дыхательных путей обладают выраженными защитными свойствами. Секреты, выделяемые слизистыми, слюнными и пищеварительными железами, не только смывают микроорганизмы с поверхности слизистых оболочек, но и оказывают существенное бактерицидное действие за счет содержащихся в них лизоцима, различных ферментов, кислой среды желудочного содержимого, а также нормальной микрофлоры организма и др.

Нормальная бактериальная флора слизистых оболочек, особенно кишечника, препятствует развитию патогенных микроорганизмов. Ее нарушение при антибиотикотерапии ведет к дисбактериозам и инфекции.

Неспецифическая защита организма в значительной мере контролируется генетическими механизмами, которые обеспечивают *видовой иммунитет* – невосприимчивость организмов одного вида к инфекционным заболеваниям другого вида вследствие исключения возможности размножения возбу-

телей. Имеются данные о генетически наследуемой невосприимчивости в отдельных популяциях людей к ряду инфекционных заболеваний (малярия, туберкулез, корь, полиомиелит и др.).

Тяжелое течение инфекционного процесса или фатальный для хозяина исход может наблюдаться при снижении уровня неспецифической защиты и иммунологической реактивности хозяина, большой дозе и высокой вирулентности возбудителя, а также при неестественных путях его проникновения. Хронизация инфекционного процесса, как правило, определяется несостоятельностью иммунного ответа к возбудителю. Чувствительность к менингококкам повышена при дефиците терминальных компонентов комплемента (Платонов А.Е., 1999; Fijen et al, 2000), а тяжелое течение менингококковой инфекции ассоциировано с определенным аллотипом FcγRIIa рецептора (Platonov A., 1998).

Комплекс факторов естественного врожденного иммунитета может полностью элиминировать микроорганизмы без развития специфического иммунного ответа. В этот комплекс входят гуморальные факторы: лизоцим, СРБ, маннансвязывающий белок, комплемент (альтернативный путь активации), трансферрин, а также лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги), которые выделяют ранние цитокины – ФНОα, ИЛ-1, ИНФγ и др., активирующие все клетки СИ.

Антитела В1-лимфоцитов серозных полостей – важный фактор естественного иммунитета. Антитела классов IgM и sIgA, образуемые ими, осуществляют врожденный антибактериальный иммунитет, в первую очередь, против бактерий кишечника, а также капсулообразующих микробов (пневмококков, гемофильной палочки). IgM-антитела оказывают комплементзависимую цитотоксичность, а sIgA опсонировать до 90% бактерий тонкого кишечника, препятствуя их адгезии к эпителию. Эти антитела исходно специфичны к распространенным антигенам бактерий: фосфорилхолин, полисахаридам и ЛПС.

γδ-T-клетки, представляющие врожденный клеточный иммунитет, во многом определяют резистентность мышей к *M.tuberculosis*, так дефицитные по ним мыши быстро погибают от этой инфекции.

В некоторых ситуациях микроорганизмы персистируют без явного иммунного ответа на фоне полезной ареактивности организма. Однако существуют механизмы, сдерживающие их размножение. К такой ситуации можно отнести *бактерионосительство*.

Факторы естественного иммунитета служат первым этапом защиты, а затем они включают механизмы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Формирование противобактериального иммунитета. Клетки системы иммунитета (СИ) – макрофаги, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные – широко представлены в коже и в слизистых оболочках. Часть их (макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) находится на эпителии в криптах миндалин, в местах покрытых плоским эпителием (пейеровы бляшки, бронхоассоциированная лимфоидная ткань). Здесь происходит первая встреча клеток СИ с микробными антигенами. Иммунный ответ носит местный характер. Вдоль желез эпителия сосредоточены В-клетки, продуцирующие IgA, который, мигрируя через эпителиальную клетку, приобретает секреторный компонент и становится секреторным. На 1 см² поверхности кишечника приходится около 10¹⁰ антителообразующих клеток. Антитела этого класса играют важную роль в защите слизистых оболочек от микробов, т.к. опсонировать микроорганизмы, препятствуют их прикреплению к эпителию и размножению, но не связывают комплемент, чем предотвращают тотальное воспаление в слизистых оболочках. Маннозосодержащие боковые ветви тяжелых цепей sIgA могут «неспецифично» связывать лектины фимбрий некоторых бактерий, чем усиливают антибактериальный эффект. В секретах слизистых оболочках представлены иммуноглобулины секреторных IgM, IgA классов, в значительном количестве присутствуют лейкоциты.

Специфический иммунный ответ развивается в макроорганизме против антигенов возбудителя, его токсинов и других продуктов жизнедеятельности или против антигенов вакцин и анатоксинов. В результате такого взаимодействия клетки СИ, в первую очередь макрофаги, дендритные клетки, распознают чужеродные антигены уже в местах их первичного внедрения и запускают иммунный ответ. На клетках усиливается экспрессия адгезинов и интегринов (Feng, 2000).

Сила и специфичность этого ответа зависит от совокупности генов, контролирующих систему главного комплекса гистосовместимости (МНС) или HLA-антигенов у человека. Правда, в распознавании липидных, в частности, микобактериальных антигенов, участвуют CD1-молекулы (Новиков, 2001).

Для каждого конкретного возбудителя имеются свои условия и особенности развития инфекции или иммунитета, зависящие от его вирулентности, пути проникновения и других свойств. Проникновение многих возбудителей в организм сопровождается фазой бактериемии и антигенемии, когда бактерии и их антигены циркулируют в крови (брюшной тиф, сальмонеллез и др.). Часто она сопровождается началом клинических проявлений, потому что часть бактерий распадается и их эндотоксин – ЛПС – вызывает клинические синдромы (лихорадку и др.).

В зависимости от химической природы антигенов возбудителя, внутри- или внеклеточной его локализации и других факторов, иммунный ответ макроорганизма может происходить с преобладанием *T-клеточного* или *антительного В-клеточного* иммунитета с образованием вначале IgM, а затем IgG и IgA антител. После элиминации возбудителя клоны эффекторных клеток под влиянием супрессии иммунного ответа уменьшаются и остаются долгоживущие клетки памяти, обеспечивающие длительный, а при отдельных инфекциях – пожизненный иммунитет. Приобретенный антибактериальный иммунитет и анти-вирусный имеют много общего (Новиков, 2002).

При повторной встрече макроорганизм за счет даже небольшого фонового количества антител, а также способности быстрого размножения Т- и В-лимфоцитов с вовлечением клеток памяти способен нейтрализовать возбудителя. *Феномен развития иммунологической памяти* после первичной встречи с антигенами возбудителя *служит основой приобретенного иммунитета*, а феномен усиления иммунологической памяти после повторных встреч с антигенами используется при ревакцинации - повторном введении вакцин с целью поддержания достаточно напряженного иммунитета.

Специфический иммунитет у части компактно проживающего населения (коллектива) составляет основу *коллективного иммунитета*: 80% иммунных людей достаточно для прекращения эпидемического распространения самых контагиозных инфекционных заболеваний. Однако в связи с тем, что не все вакцинированные отвечают достаточным иммунитетом, на практике для прекращения эпидемического процесса при различных инфекциях требуется прививать не менее 95% населения. Для объективного контроля за уровнем индивидуального и коллективного иммунитета определяют титры протективных антител в крови.

Способность к иммунному ответу *изменяется с возрастом*. В организме новорожденного функционируют уже все механизмы системы иммунитета, однако дети первых месяцев и даже первых лет жизни иначе чем взрослые реагируют на антигены. Защита новорожденных от микроорганизмов обеспечивается антителами – иммуноглобулинами класса G, проходящими трансплацентарно от матери. Существенный вклад в поддержание иммунологической реактивности детей вносит поступление секреторных иммуноглобулинов А, лизоцима и даже иммунокомпетентных клеток с молоком матери. У многих пожилых людей, особенно на фоне вирусных инфекций и других заболеваний, наблюдается снижение иммунологической реактивности и повышение чувствительности к инфекции.

Варианты приобретенного антибактериального иммунитета

Приобретенный иммунитет к бактериальным инфекциям различается по механизмам в зависимости от факторов патогенности возбудителя. В одних случаях, когда бактерии выделяют токсины, или чувствительны к антителам, он эффективен, в других – неэффективен, например, при индукции антител к внутриклеточным бактериям, в третьих – при выделении избытка цитокинов, иммунный ответ повреждает собственные ткани (Покровский В.И. и др., 1979).

Бактериальные инфекции, которые зависят от продукции *экзотоксинов*, индуцируют антитоксический иммунитет (дифтерия, столбняк, ботулизм и др.). Ведущая роль в нейтрализации токсинов принадлежит IgM- и IgG-антителам (рис. 10.1). IgM-антитела в крови выявляются уже через 48 часов после заражения и достигают пика через 7-10 дней (при инфекциях – позже). Затем преобладают IgG-антитела. Молекула антитела, присоединившись вблизи активного центра токсина, может стереохимически блокировать его связь с рецептором. В комплексе с антителами токсин теряет способность к диффузии в тканях и может стать объектом фагоцитоза.

Основным механизмом *антибактериальной защиты* является фагоцитоз (рис. 10.1). В иммунном организме эффективность фагоцитоза повышается за счет опсонизирующего действия специфических IgM- и IgG-антител, взаимодействующих Fab-фрагментами с антигенами на поверхности бактерий и одновременно с Fc-рецепторами на мембранах фагоцитов (Katial et al., 2000). Это приводит к окислительному взрыву и активации других бактерицидных систем фагоцитирующих клеток.

Активация системы комплемента комплексами «антитела-бактерии» приводит к разрушению липопротеиновых оболочек грамотрицательных бактерий, особенно нейссерий, а также к высвобождению анафилатоксинов, которые стимулируют дополнительный приток из плазмы крови гуморальных компонентов иммунитета и вызывают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляющих фагоцитоз.

Некоторые бактерии уклоняются от контактов с фагоцитирующими клетками, прикрепляясь к поверхности слизистых оболочек и заселяя их. Функцию защиты слизистых оболочек выполняет секреторный IgA. Во всех секретах IgA, связавшись с бактериями, предотвращает их адгезию к поверхности слизистой. Секреторная система иммунитета защищает контактирующие с внешней средой слизистые оболочки. IgE, связанные с тучными клетками слизистых оболочек, могут стимулировать аллергическое воспаление с участием лейкоцитов.

Приобретенный антибактериальный иммунитет, особенно с антителами против полисахаридных антигенов, как правило, является *типоспецифическим* и нестойким. Этим объясняются частые случаи повторных заболеваний бактериальными инфекциями и необходимость проведения частых ревакцинаций при использовании бактериальных профилактических вакцин, формирование нестерильного иммунитета, или неэффективность вакцинации при отдельных бактериальных инфекциях (Проскуряков С.Я. и др., 2000).

Липополисахариды бактерий индуцируют синтез антител к полисахаридным детерминантам, которые не всегда являются «иммунодоминантными», так как такие антитела не создают иммунитет, что наблюдается при бруцеллезе, туберкулезе и других инфекциях. В то же время такие антитела эффективны против *E.coli*, лептоспир и других бактерий.

I. Инфекции, зависящие от экзотоксинов

- Дифтерия
- Столбняк
- Cholera

Экзотоксин + антитело IgM, IgG, IgA



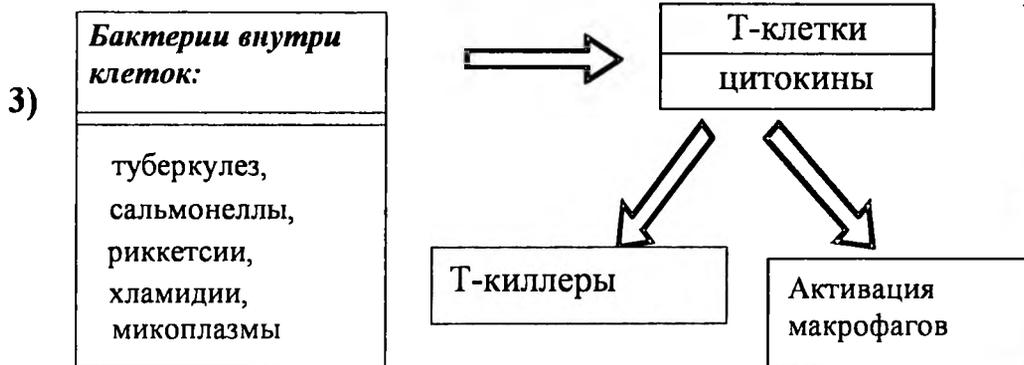
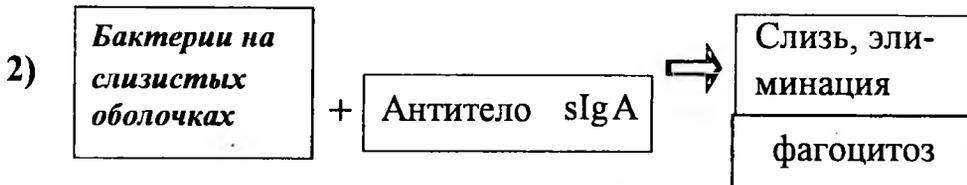
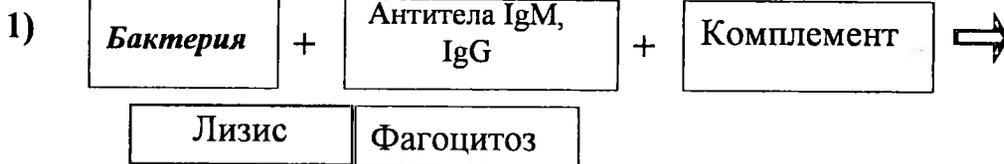
Нейтрализация, блокировка
связи с рецептором



Иммунный
фагоцитоз

Антигильный

II. Бактериальные инфекции



Т-клеточный

Рис. 10.1. Особенности антибактериального иммунитета

Внутриклеточно паразитирующие бактерии: микобактерии туберкулеза, бруцеллы, сальмонеллы и др., а также риккетсии, хламидии и микоплазмы отличаются повышенной устойчивостью к гибели после фагоцитоза. Они защищаются от механизмов уничтожения, подавляя слияние фагосом с лизосомами, образуя наружную оболочку, или выходя из фагосом в цитоплазму. Эти бактерии уничтожаются механизмами Т-клеточного иммунитета. Специфические *цитокин-продуцирующие Т-хелперы* при контакте с зараженными макрофагами выделяют γ -интерферон, активирующий ЕК и макрофаги, которые становятся после этого более эффективными, что напоминает противовирусный иммунитет. Однако важнейший механизм – это индукция активности Т-киллеров, которые разрушают инфицированные клетки и делают доступными бактерии для других бактерицидных факторов, в том числе для активированных макрофагов.

Поэтому напряженность антибактериального иммунитета при внутриклеточных инфекциях определяется не гуморальным, а Т-клеточным иммунитетом. Причем разные Т-субпопуляции оказывают различный эффект: преобладание активности Тх 2 у людей способствует заболеванию туберкулезом (Beuys et al., 1999). Среди цитотоксических эффекторов одни разрушают зараженные клетки путем апоптоза и выделения цитокинов (Rojas et al., 1999; Pais et al., 2000; Harty et al., 2000), а другие (CD8⁺) – сами бактерии.

Выраженность и сила этого иммунитета определяется путем постановки кожно-аллергических проб и в тестах оценки Т-клеточного иммунитета *in vitro*. Имеется корреляция между интенсивностью кожных проб на PPD и синтезом γ -интерферона (Steger et al., 1997).

В целом же защита от внутриклеточных бактерий, особенно после иммунизации, носит комбинированный характер и в ней участвуют активированные фагоциты, поглощающие опсонированные микробы. В большинстве случаев для оценки уровня противобактериального иммунитета применяют различные методы выявления антител в сыворотке крови, даже если их уровень и не определяет напряженности антибактериального иммунитета.

Для серологической диагностики используют феномен нарастания титра циркулирующих антител в динамике инфекционных заболеваний (метод парных сывороток), или определение в острую фазу заболевания ранних IgM-антител. IgG-антитела появляются несколько позже, в период ранней реконвалесценции, и могут циркулировать в течение всей жизни, как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации.

Таким образом, иммунитет к бактериям формируется в результате постоянного взаимодействия между СИ организма и микробами, изменяющими свои свойства, эволюционная цель которых – выжить и противостоять действию этой системы. Выживаемость микробов обеспечивается защитой от фагоцитоза за счет капсул, секрецией экзотоксинов, подавляющих фагоциты и иммунные реакции. Иногда микробы заселяют относительно недоступные для СИ места организма. Антитела обеспечивают иммунитет, нейтрализуя токсины, активируя комплемент непосредственно на поверхности бактерий, преодолевая антифагоцитарные свойства капсулы, опсонировав её с помощью IgG и C3b. Недостаточный эффект антител могут дополнить Т-киллеры.

Роль бактерий в иммунопатологии

Патологическое действие бактерий не ограничивается действием токсинов, и даже после разрушения бактерии оставляют иммунопатологический след.

Продукты разрушения бактерий, в частности ЛПС, индуцируют запуск цитокинов (ИЛ-1, ФНО α и др.), которые участвуют в развитии эндотоксического шока и «безмикробного» сепсиса (Vincent et al., 1998). Эти цитокины в определенных условиях могут продуцироваться неограниченно долго, без дальнейшей стимуляции, или же их выделение дополнительно усиливается новыми ЛПС, появившимися из бактерий сапрофитов, разрушенных антибиотиками при малообоснованной терапии. Длительное выделение цитокинов приводит к хроническому воспалению и развитию аутоаллергических реакций как из-за антигенной мимикрии разрушенных бактерий и тканей организма, так и в связи с неспецифическим повреждением последних воспалительной реакцией и включением механизмов апоптоза. С другой стороны, цитокины могут усиливать рост бактерий (Романова Ю.М. и др., 2000).

Антигенная мимикрия различных белков, ферментов бактерий и тканей макроорганизма широко распространена. М-протеины стрептококка антигенно сходны с протеинами эндокарда и синовиальных оболочек суставов. Белки теплового шока hsp60 и 70 kDa бактерий и млекопитающих идентичны на 60%. Эта антигенная общность – основа развития аутоаллергии. Кроме того, антигены бактерий способны индуцировать инфекционную аллергию.

Взаимосвязь аллергии, анергии и иммунитета

Инфекционный процесс сопровождается аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа. Изменение реактивности в виде аллергии или парааллергии (неспецифической повышенной реактивности) может предшествовать инфекции и видоизменять течение последней в начальной фазе ее развития. В других случаях организм сенсибилизируется в ходе самой инфекции, что приводит к возникновению последовательно развивающихся аллергических фаз заболевания (Беклемишев Н.Д., 1986).

Так, например, при стафилококковых инфекциях (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996), как правило, наблюдаются оба типа аллергических реакций – немедленные и замедленные, роль которых в инфекционном процессе неоднозначна. С одной стороны, наличие противостафилококковых антител, иммунных комплексов, пассивно сенсибилизированных гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов – необходимые компоненты процесса элиминации возбудителя и резистентности. С другой стороны, некоторые субклассы антител могут выступать в роли блокирующих и угнетать иммунный ответ: высокосенси-

билизированные гранулоциты при контакте с антигеном выделяют ферменты лизосом, сенсibilизированные лимфоциты оказывают цитотоксические эффекты, выделяют эффекторные молекулы – цитокины, способствующие формированию очага воспаления, повреждающего ткань, но мало содействующие элиминации возбудителя. При фурункулезе на фоне аллергии угнетен фагоцитоз. Имеются данные об обратной связи между ПЧЗТ и выраженностью защиты против стафилококка. Нередко отмечается отсутствие связи между гиперчувствительностью к антигенам микроба и напряженностью клеточного иммунитета, а также участие в этих феноменах разных субпопуляций Т-клеток. При аллергических заболеваниях снижается неспецифическая резистентность (Сетдикова Н.Х. и др., 2000). Отмечена в эксперименте и клинике связь аллергии к пневмококку с развитием лобарных и крупозных пневмоний. В основе развития гранулем при туберкулезе, бруцеллезе, и сыпей при различных инфекциях (кори, скарлатине, сифилисе, тифах и др.) тоже лежат замедленные или немедленные аллергические реакции. Активация цитокинового каскада, как проявление гиперреактивности, является основой для развития сепсиса и других генерализованных инфекций, причем уровень ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 при них повышен (Martirosian et al., 1998).

Двойственный характер аллергических реакций при инфекции очевиден и их полезность или вредность определяется конкретными условиями проявления, степенью выраженности, антигенной направленностью и в итоге тем, насколько их реализация ведет к элиминации возбудителя и возникновению в результате этого резистентности – иммунитета.

Совершенно очевидно, что гиперергические реакции в ряде случаев лишь частично способствуют элиминации возбудителя и превышают ту интенсивность, которая необходима в данных условиях. Поэтому аллергию определяют как иммунную реакцию на антиген, сопровождающуюся повреждением собственных тканей. Аллергия может возникать на отдельные вещества – антигены микроба, а иммунитет – нередко только на целого возбудителя, его протективные, или искусственно модифицированные для усиления иммуногенности антигены (Maes et al., 1999).

Таким образом, аллергические реакции различного типа при инфекциях отражают иммунологические процессы, не всегда связаны с резистентностью и нередко отягощают течение инфекции.

Ареактивность организма иногда способствует его резистентности. Под влиянием лекарственно-наркотического сна у животных развивалась лишь слабая местная инфекция на различные патогены, тогда как при обычном состоянии – генерализованная. Аналогичная ситуация наблюдалась при зимней спячке. В начальный эмбриональный период инфекция чаще локализованная, а после рождения – генерализованная (Здоровский П.Ф., 1961).

Противовирусный иммунитет

Вирусы проникают в организм через кожу или слизистые оболочки. Многие из них непосредственно поражают слизистые оболочки дыхательного и желудочно-кишечного трактов: риновирусы, миксовирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы. Другие, размножаясь в слизистой оболочке, затем быстро распространяются по крови, лимфе, нейронам: пикорнавирусы, вирусы кори, паротита, простого герпеса, гепатитов и др. Некоторые – путем переноса насекомыми и другими способами попадают в кровь и органы: альфавирусы, флавивирусы, буньявирусы и др.

Противовирусный иммунитет – состояние устойчивости организма к патогенному вирусу, осуществляемое системой иммунитета. Однако кроме системы иммунитета невосприимчивость к инфекции зависит от неиммунитетных факторов (Новиков Д.К., 1999; Ройт, 2000; Хаитов Р.М. и др., 2000).

Врожденная резистентность и иммунитет

Резистентность и иммунитет к вирусам зависят от комплекса причин и факторов. Существует генетически обусловленная, врожденная, неспецифическая резистентность к вирусной инфекции у одних видов по сравнению с другими видами. Животные не восприимчивы ко многим инфекциям людей и, наоборот, человек не болеет чумой собак, а последние – гриппом, ВИЧ-инфекцией, другими инфекциями человека. Такая резистентность – обычно результат отсутствия условий у данного вида для паразитирования конкретного вируса. Часто она зависит от того, что на клетках этого вида не экспрессируются рецепторы, связывающие вирус. Например, для проникновения ВИЧ-вируса в клетку нужна молекула-рецептор CD4, связывающая его gp120, а также необходим корецептор CCR5. Вирус Эпштейн-Барр связывается с CD21 (CR2 рецептор комплемента), вирус кори – с CD46, широко представленной на лейкоцитах и других тканях, и т.д. Поэтому, вирусы тропны (обладают сродством) к клеткам и тканям, несущим к ним рецепторы: вирусы гепатита к клеткам печени – гепатоцитам, вирусы гриппа к эпителию верхних дыхательных путей, ВИЧ к Т-хелперам и т.д. Отсутствие тропизма обеспечивает местную тканевую резистентность к определенным вирусам (Новиков Д.К., 2002).

На пути проникновения вирусов в клетку существуют различные неспецифические барьеры и факторы резистентности (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Врожденная резистентность и иммунитет к вирусам

Локализация вируса	Неспецифические факторы резистентности	Факторы системы иммунитета, действующие при данной локализации
Накожно	Барьеры кожи (рН, эпидермис), неспецифические вироцидные факторы	
Слизистые оболочки	Слизь, эпителий, секрет, рН среды (кислоты желудочного сока), ферменты, вироцидные факторы (β -дефензины и др.)	Фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), секреторные IgA антитела, интерфероны, ЕК, $\gamma\delta^+$ Т-клетки, В-клетки
Плазма крови	Вироцидные факторы, вируссвязывающие белки, СРБ, комплемент	Интерфероны, фагоциты, ЕК, антитела IgM, IgG, IgD, Т-киллеры, комплемент
Мембраны клеток	Наличие или отсутствие рецепторов для вируса, местное воспаление	Т-лимфоциты с рецепторами для вирусов на клетках (например, CD4 или CD8), антитела, Т-киллеры
Внутриклеточная	Ферменты активированных интерферонных клеток	Специфические Т-киллеры (СТКР), антитела

Кожа служит защитным барьером против большинства вирусов и они могут проникнуть в организм только при ее повреждении. То же самое относится к слизистым оболочкам, где на пути вирусов имеется слизь с вироцидными и вируссвязывающими факторами, которая удаляется вместе с ними. Ферменты слизи, протеазы, кислая среда желудочно-кишечного сока, желчь разрушают многие вирусы. Вирусы могут удаляться и выделяться всеми органами выделения: почками с мочой, печенью с желчью, секретами экскреторных желез, как в результате повреждения клеток, так и из-за повышения проницаемости эпителия.

На эпителии слизистых оболочек имеются фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), которые могут нейтрализовать вирусы, хотя сами могут служить для них мишенью, особенно когда они предварительно не активированы и находятся в покое. Дефензины эпителия и нейтрофилов разрушают многие вирусы.

Нейтрализовать вирусы могут ЕК-клетки. Наиболее эффективны активированные (например, интерфероном) ЕК, которые появляются обычно через двое суток после проникновения вируса. ЕК разрушают клетки, пораженные вирусом, которые теряют антигены HLA I класса и поэтому становятся «чужими».

Комплемент, активированный вирионом по классическому или альтернативному пути, может повреждать его суперкапсид. Этот процесс более эффективен, если вирусные оболочки покрыты антителами и комплемент активируется образовавшимся комплексом антиген-антитело.

Интерфероны, которые могут содержаться в секрете в значительном количестве, стимулируют резистентность клеток к вирусам.

Сильным специфическим защитным фактором слизистых оболочек против проникновения вирусов служат *секреторные IgM и IgA-антитела*, которые, связываясь с ними, блокируют рецепторы вирусов и их способность адсорбироваться на клетках. Однако такие антитела имеются или после предварительной иммунизации, или после перенесенной инфекции, т.е. при наличии *иммунологической памяти к антигенам* данного вируса.

Т-клетки, несущие $\gamma\delta$ -рецепторы, которые имеются в слизистых оболочках, и их рецепторы обладают специфичностью ко многим вирусным антигенам, а также CD5⁺ В-лимфоциты, секретирующие естественные антитела, тоже служат ранним, относительно специфичным, барьером для вирусов.

Однако даже при микротравмах кожи и слизистых оболочек механическими, физическими и биологическими факторами, а также химическими веществами, вирусы легко преодолевают их барьеры. Это происходит и при метаболических расстройствах, нарушении секреции слизи, десквамации эпителия, угнетении трофики и особенно подавлении синтеза секреторного IgA, что наблюдается уже при любом повреждении эпителия слизистых оболочек, который синтезирует его секреторный компонент.

В плазме крови или лимфе, куда вирусы попадают, преодолев барьеры кожи или слизистой оболочки, они могут нейтрализоваться IgM, IgG-антителами и комплементом, а возможно и Т-киллерами, если таковые имеются при наличии поствакцинного иммунитета или после перенесенной инфекции.

Следовательно, резистентность и иммунитет к вирусу зависят от их исходного состояния, предшествующей неспецифической и антигенспецифической активации клеток системы иммунитета (Новиков Д.К., 1999, 2002).

Критическим моментом в развитии инфекции является связывание поверхностных структур вируса с мембраной клетки мишени, в котором участвуют или специальные белки и гликопротеиды-рецепторы или молекулы адгезии. Однако и после проникновения вируса в клетку у нее есть механизм защиты – блокировка его репликации, если она активирована интерфероном.

Интерфероны и их роль в противовирусном иммунитете. Существуют четыре основных типа интерферонов (всего более 20): альфа-интерферон, омега-интерферон (лейкоцитарный, гены в 9-й хромосоме), бета-интерферон (фибробластный), гамма-интерферон – иммунный (Т-клеточный, ген в 12-й хромосоме). Альфа-интерферон и омега-интерферон обладают противовирусным и антипролиферативным, противоопухолевым действием. Бета-интерферон усиливает экспрессию HLA-антигенов I и II класса на клетках, активирует естественные клетки-киллеры (ЕК) и фагоциты. Гамма-интерферон усиливает противовирусное и антипролиферативное действие предыдущих. Кроме того, он является важнейшим иммунорегулятором. В основном его продуцируют Т-хелперы. Гамма-интерферон усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, внесклеточную и внутриклеточную виروцидность лейкоцитов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах/макрофагах и поэтому связывание ими антител.

Интерфероны блокируют репликацию вирусов в клетках (Ершов, 1996). Они вырабатываются клетками, инфицированными вирусом, а также после стимуляции клеток лекарствами-интерфероногенами или вакцинами. Интерфероны видоспецифичны: человеческие не влияют на инфекции животных и наоборот. При стимуляции лейкоцитов вирусными и другими антигенами они выделяются в значительном количестве. Интерфероны-препараты применяют для лечения гепатитов, опухолей и других заболеваний. Блокировка интерферонов антителами подавляет противовирусный иммунитет.

В ответ на интерфероны клетка синтезирует два энзима. Один из них – 2'5'-олигоденилатсинтетаза, продукт которой, олигоденилат, активирует внутриклеточную рибонуклеазу, разрушающую вирусную РНК. Вторым энзимом – протеинкиназой, активирующей в присутствии двуспиральной РНК вируса, катализирует фосфорилирование (инактивацию) фактора eJF2 α , необходимого для инициации синтеза вирусных белков. Следовательно, интерфероны не блокируют проникновение вируса в клетку и их противовирусный эффект является опосредованным через изменение клеточного метаболизма. Вирусные, особенно двуспиральные РНК, являются сильными индукторами интерферонов (интерфероногенами). Поэтому, если вирус частично разрушается неспецифическими факторами иммунитета до проникновения в клетку, вирусная РНК может индуцировать синтез интерферона и тем самым резистентность клетки к вирусу. В свою очередь интерфероны активируют макрофаги и ЕК и тоже повышают возможность разрушения вирусов.

Антигены вирусов и уклонение от иммунитета

Антигены вирусов – это белки и гликопротеиды их суперкапсида, капсида, внутренние белки-ферменты и нуклеопротеиды. Так, у вируса гриппа основными антигенами служат нейтроаминидаза и гемагглютинин, у вируса гепатита В – поверхностный HB_s антиген, а также HB_e, HB_c, у ВИЧ вируса – его белки p14, 18 и гликопротеиды – gp120 и другие. У вируса гепатита А идентифицировано более 40 антигенореактивных доменов в структурных и неструктурных белках (Khudyakov et al., 1999). Каждая такая антигенная молекула имеет много антигенных эпитопов, поэтому антитела к ним могут отличаться по специфичности. Кроме того, антигенная структура многих вирусов может изменяться, что препятствует развитию иммунитета. Протективными свойствами – способностью индуцировать иммунитет обладают поверхностные, оболочечные антигены вирусов.

Вирусы уклоняются от элиминации системой иммунитета, изменяя антигенные свойства. Точечные мутации вызывают небольшие изменения (*антигенный дрейф*), а большие изменения, приводящие к эпидемиям, могут возникать в результате пересортировки сегментов генома или обмена генетическим материалом с другими вирусами, имеющими иных хозяев (*антигенный шифт*).

Зараженные вирусом клетки экспрессируют на своей поверхности его антигены, так как оболочки вирусов часто формируются из клеточных мембран. Если экспрессируется белок слияния, то клетки образуют синцитий. Вирусные антигены на поверхности клеток распознаются системой иммунитета с образованием антител и Т-киллеров. Антитела и Т-киллеры специфичны против разных эпитопов одного антигена.

Иммунитет возникает если уничтожаются свободные вирионы или/и зараженные ими клетки.

Вирусные антигены (наряду с антителами) могут присутствовать в крови и других биологических жидкостях больных. Их выявление (обычно методом ИФА или РИФ) используется для диагностики инфекций.

Приобретенный противовирусный иммунитет

Резистентность к вирусам в иммунном организме, например, после вакцинации вирусными вакцинами, при прочих равных условиях с неиммунным организмом по неспецифической резистентности, зависит от наличия специфических факторов иммунитета – IgG, IgM, секреторных IgA антител, возмож-

но IgD антител, а также иммунных Т-киллеров.

Все вирусные антигены являются Т-зависимыми. Антигенпредставляющие клетки презентуют одни вирусные антигены, связанные с HLA I класса, CD8⁺ Т-лимфоцитам, из которых возникают иммунные Т-киллеры. Другие антигены представляются в комплексе с HLA II класса CD4⁺ Т-хелперам, которые индуцируют синтез антител к вирусным антигенам вначале IgM, а затем IgG-класса. Антитела против вирусных антигенов, даже в низких концентрациях, способны нейтрализовать вирус, блокируя его рецепторы и проникновение через входные ворота в кровь и/или фиксацию на клетках-мишенях (IgG, IgM), а также при первичном попадании его на эпителий слизистых – sIgA может связывать их даже в эпителиальных клетках. Это объясняет высокую эффективность вакцинации при долговременной профилактики и эффективность введения специфических иммуноглобулинов для экстренной кратковременной профилактики при многих вирусных инфекциях. Антитела, при их наличии в достаточном количестве, могут нейтрализовать свободные вирионы, особенно в тех случаях, если они находятся в крови внеклеточно. Однако антитела только блокируют вирионы, а их лизис осуществляют компоненты активированного комплемента. Разрушать вирион, «покрытый» антителами, могут К-клетки – (гранулоциты, макрофаги) осуществляющие антителозависимую клеточную цитотоксичность. Антитела же обеспечивают защиту и от повторного заражения. Они эффективны при кори, полиомиелите, паротите, краснухе, гриппе (к конкретному серотипу) и других инфекциях. При таких инфекциях уровень антител отражает напряженность иммунитета. Однако антитела не всегда эффективны против вирусов, особенно после их проникновения в клетку.

Исход борьбы «вирус – организм» зависит от скорости и динамики синтеза антител и развития иммунного ответа в целом. При острой сублетальной инфекции у мышей, вызванной вирусом гриппа, Т-хелперы активируются через 24-36 ч, Т-киллеры – 2-3 дня, IgM – появляются на 5-6 день, IgG и IgA – на 8-9-й; пик концентрации вируса в зависимости от дозы инокулята достигает пика уже к 3-6 дню.

Появление антител у больных не ликвидирует развившуюся ВИЧ-инфекцию, гепатиты и другие инфекции. Для этого необходимо дополнительное сочетание факторов: активированные макрофаги, Т-киллеры, активация интерферонами резистентности к вирусам у клеток-мишеней. В некоторых ситуациях антительный иммунный ответ препятствует развитию эффективного Т-клеточного ответа (конкуренция активности Тх 2 и Тх 1). Более того, покрывая вирус, но не повреждая его, антитела могут усиливать его проникновение в клетку, связываясь своими Fc-фрагментами с Fc-рецепторами клеток (например, вирусе денге).

Комплемент осуществляет нейтрализацию некоторых вирусов, покрытых антителами. Без антител он способен инактивировать вирусы, имеющие рецепторы для C1q комплемента (ретровирусы и др.), связывая который, они активируют классический путь его активации.

Вирусы, которые проникают в соседние клетки, минуя встречу с антителами, уничтожаются механизмами клеточного иммунитета. Макрофаги фагоцитируют вирусы, и многие из них разрушают. Фагоцитоз усиливается, если вирион опсонирован антителами. Однако некоторые вирусы, например ВИЧ, резко активируют макрофаги, которые выделяют избыток цитокинов (ИЛ-1, ФНО α), повреждающих другие клетки, но не вирусы.

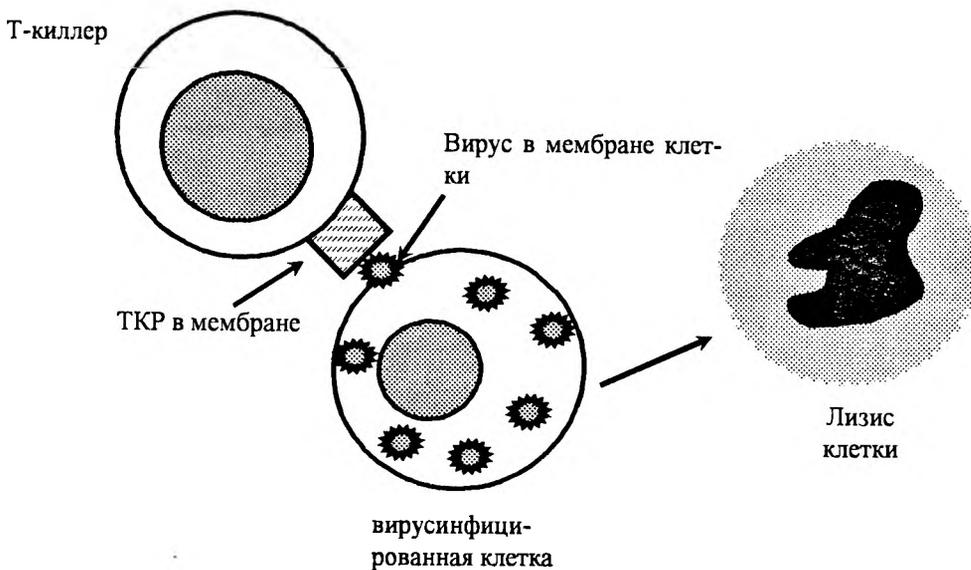
Важным фактором противовирусного иммунитета служат *вируспецифические Т-киллеры*.

После стимуляции антигенами Т-лимфоциты становятся анергичными, если не получают второго сигнала от костимулирующих молекул. Во многом это также зависит от количества, распределения, процессинга и кинетики антигена как в антигенпредставляющих клетках, так и среди регионарных лимфоидных и других органов и тканей (Zinkernagel et al., 1997).

При большинстве контролируемых вирусных инфекций Т-клетки либо элиминируют вирус, либо супрессируют его, что приводит к развитию безвредной персистентной инфекции. Однако, например, ВИЧ инфицирует ключевые клетки СИ – CD4⁺ и дезорганизует ее реакции (McMichael, 2001). Инфицированные клетки начинают экспрессировать поверхностные вирусные антигены через короткое время после проникновения в них вируса. Быстрое уничтожение таких клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами (рис. 10.2) предотвращает репликацию вируса, а Т-хелперы 1 типа, выделяя гамма-интерферон, подавляют репликацию вируса в здоровых клетках. Вирус-специфические Т-клетки находят как при иммунитете, так и при персистирующей инфекции, однако для иммунитета количество их должно быть достаточным. Так, в крови больных, выздоравливающих от инфекционного мононуклеоза имелось 2250-8200 CD8⁺-Т-клеток (35% HLA-DR⁺CD8⁺ и 34-60% CD45RO⁺CD8⁺) в 1 мкл специфичных против вируса Эпштейн-Барр, что было достаточным для развития иммунитета (Hoshino, 1999).

При персистирующих инфекциях в крови имеется от 1 до 10% распознающих антиген CD8⁺ Т-лимфоцитов, определяемых по связыванию меченых тетрамеров молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса I, несущих вирусные пептиды (Doherty et al., 2000).

У проституток, резистентных к вирусу ВИЧ, повышена выработка ИЛ-2 при стимуляции Т-хелперов пептидом ВИЧ-1 и gp120, и у некоторых имелись цитотоксические CD8⁺-лимфоциты. Существуют неясные механизмы резистентности к ВИЧ-вирусу. Некоторые люди остаются неинфицированными после многочисленных половых контактов с инфицированными. Антител и антигенов ВИЧ-вируса у них не выявляется. CD4⁺-клетки *in vitro* чувствительны к заражению вирусом, но CD8⁺-клетки подавляют его репликацию нецитолитическим механизмом (Shifka, 2000).



ТКР – рецептор Т-киллера

Рис. 10.2. Лизис вирус-инфицированных клеток Т-киллером

Хронические вирусные гепатиты сопровождаются повышением уровня интерлейкинов, особенно ФНО α и ИЛ-4, что не способствует иммунитету. CD8⁺ эффекторные клетки присутствуют в крови здоровых, контактировавших с больными вирусным гепатитом С (Scognamiglio et al., 1999). У больных с хронической инфекцией таких клеток меньше. Хронизация гепатита С связана с преобладанием функций Тх 2 (Курамшин Д.П. и др., 2001).

Результат иммунной реакции на внедрение вирусов может быть различным: уничтожение или инактивация самого вируса без разрушения зараженных вирусом клеток; разрушение и элиминация модифицированных вирусом клеток хозяина с повреждением органов и тканей; элиминация вируса и повреждение органов и тканей; отсутствие реакции на латентную персистенцию вирусов. Некоторые вирусы паразитируют непосредственно в клетках системы иммунитета, повреждая их и вызывая иммунодефицит не только к своим антигенам, но и к возбудителям других заболеваний (цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и др.).

Если инфекция поражает нелимфоидные органы (кожу, яичники, почки и др.), антитела и Т-клетки не могут обеспечить нейтрализацию инфекта. Только предварительно активированные Т-лимфоциты мигрируют в периферические органы и обеспечивают защиту. Однако протективные Т-клетки памяти тоже антигензависимы, как и их исходная активация. Когда В-клетки памяти переносят интактному реципиенту, они не защищают от вируса, введенного через 1-2 дня. Однако нейтрализующие антитела или В-клетки предварительно за 3-8 дней активированные протективным антигеном вируса, защищают от него.

Продолжительность активного противовирусного иммунитета составляет от нескольких месяцев до многих лет (в течение всей жизни – к вирусам кори, полиомиелита и др.). Она зависит от наличия долгоживущих субпопуляций Т- и В-клеток памяти. Именно феномен иммунологической памяти лежит в основе приобретенного активного противовирусного иммунитета. При наличии клеток памяти они быстро активируются антигенами вируса и выделяют цитокины и антитела, активируют другие лейкоциты, обеспечивающие защиту от инфекции.

Искусственный пассивный иммунитет, созданный введенными противовирусными иммуноглобулинами, сохраняется несколько недель.

Индукция вирусами иммунопатологии

Помимо антигенной изменчивости (как способа уклонения от факторов иммунитета) белки вирусов могут иметь общность строения с белками клеток организма – антигенную мимикрию, что мешает распознавать их чужеродность, а в случае развития иммунного ответа вызывает аутоиммунные реакции. Более того, некоторые белки, продуцируемые вирусами, имеют свойства цитокинов и вызывают иммуномодуляцию. Например, один из белков вируса Эпштейн-Барр обладает свойствами ИЛ-10, цитомегаловирус (ЦМВ) усиливает синтез ИЛ-10 и поэтому они угнетают активность Тх 1 типа, переключая ответ на Тх 2 и синтез антител, неэффективный в элиминации вируса.

Вирусы блокируют процесс представления антигена молекулами ГКГ I и II классов, литическое действие ЕК и цитокиновую модуляцию экспрессии молекул HLA. Они ингибируют эффект цитокинов через сигнальный путь JAK/STAT, опосредованный γ -интерфероном, протеолиз белков протеасомами, TAP-опосредованный транспорт пептидов в эндоплазматический ретикулум (белки US6 и JCP47 вируса герпеса) (Miller et al., 1998).

Цитомегаловирус подавляет индуцибельную экспрессию молекул HLA II классов в макрофагах, эндотелии и фибробластах. Механизм обусловлен ингибированием передачи сигнала γ -интерферона и снижением активности янус-киназы JAK за счет ее деградации. Этим объясняется способность ЦМВ избегать иммунной элиминации и его латентная персистенция (Miller et al., 1998).

В инфицированных клетках аденовирус E19 связывает TAP белки и ингибирует тапасин, предотвращая взаимодействие HLA класса I с белком TAP. Подавление тапасина – новый механизм уклонения от иммунной элиминации (Bennet et al., 1999).

Вирус кори может блокировать секрецию моноцитами ИЛ-12. Некоторые вирусы образуют короткие отрезки РНК, которые подавляют активность протеинкиназы и интерферона.

Кроме того, скорость размножения вирусов и накопление вирионов опережает более медленно формирующиеся факторы иммунитета, что служит одним из механизмов его преодоления. Другой путь преодоления иммунитета – переход в форму провируса, когда не формируются антигены, но сохраняется вирусная генная информация до благоприятного периода репликации.

Модификация иммунного ответа вирусами служит основой его усиления или угнетения на другие вирусы и бактерии. Еще Пирке наблюдал транзиторное исчезновение ПЧЗТ на туберкулин (активный Тх 1 типа) у больных корью. Аналогичное явление могут вызывать вирусы гриппа и краснухи. Даже после вакцинации коревой и краснушной вакцинами может наблюдаться угнетение реактивности лимфоцитов, фагоцитоза, хемотаксиса. Эффекты модуляции иммунного ответа вирусами разнообразны: выявлено изменение свойств и функциональной активности субпопуляций лимфоцитов, угнетение хемотаксиса и фагоцитоза лейкоцитов, подавление образования Т-киллеров, иммунных к другому вирусу, повышение чувствительности организма к неродственным инфекционным возбудителям, угнетение первичного и вторичного антителообразования у мышей после иммунизации эритроцитами барана (Семенов и др., 1982).

Иммунодефициты и аллергия часто индуцируются вирусами. Угнетение реактивности организма при острых вирусных инфекциях обычно транзиторны, наблюдаются в течение 7-22 дней. Однако в некоторых случаях возникший иммунодефицит может сохраняться всю жизнь, особенно если он возник у плода или новорожденного. Вирусные инфекции обычно ассоциируются с дефектами Т-клеток. При герпес-вирусной инфекции снижен уровень sIgA (Кологривова и др., 2000). Даже после вакцинации ослабленными вакцинами могут наблюдаться генерализованные инфекции. Многие вирусы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ВИЧ) индуцируют иммунодефициты или вызывают при их наличии генерализованную патологию. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных приводит к дисиммуноглобулинемии, Т-лимфопении, изменению состава субпопуляций лимфоцитов, что сохраняется более 8 месяцев. На этом фоне легко развиваются условно-патогенные бактерии.

Вирусная иммуносупрессия ответа на один инфект может сопровождаться его гиперактивацией на другие инфекционные антигены или неинфекционные аллергены, что служит причиной развития аллергии. После гриппа и аденовирусных инфекций часто развивается бронхиальная астма и аллергические заболевания верхних дыхательных путей (Новиков и др., 1998). Вирусы индуцируют секрецию гистамина тучными клетками.

Следовательно, вирусы могут изменять, модифицировать иммунный ответ.

Механизм нарушений иммунореактивности при вирусных инфекциях может быть обусловлен:

- размножением вируса и разрушением части клеток (лимфотропные вирусы: Эпштейн-Барр трансформируют В-лимфоциты, а ВИЧ разрушает CD4 Т-лимфоциты; вирусы краснухи, ветряной оспы, герпеса, полиомиелита подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов);
- активацией макрофагов с выделением ими цитокинов, изменяющих реактивность (ВИЧ-вирус и др.), подавлением экспрессии HLA-DR антигенов на антигенпредставляющих клетках, нарушением адгезии, кооперации клеток в иммунном ответе (ВИЧ, вирусы гепатитов, гриппа и др.);
- апоптозом, индуцированным вирусом, некоторых субпопуляций клеток, особенно Т-хелперов; стимуляцией дисбаланса между Тх1 и Тх2, приводящего к развитию иммунодефицита или аллергии (вирус гриппа, аденовирусы, вирус кори и др.);
- цитокиноподобным действием вирусных пептидов, связыванием цитокинов вирусными белками, подавлением их синтеза (цитомегаловирус, вирусы гепатита и др.);
- подавлением бактерицидности нейтрофилов (вирусы кори, гриппа);
- поликлональной активацией Т- и В-лимфоцитов вирусными суперантигенами, приводящей к угнетению специфического противовирусного ответа и развитию аутоиммунных реакций.

Вирусы индуцируют иммунопатологические процессы. Комплексы «вирусный антиген – анти-тело» повреждают сосуды, вызывая васкулиты, которые наблюдаются при многих вирусных инфекциях. В сезон гриппа увеличивается количество инфарктов, а вакцинация уменьшает частоту сердечно-сосудистой патологии.

Наиболее часто возникают вирусные иммунокомплексные гломерулонефриты (гепатит В и др.), синевиты и ирииты. Вирус-специфические Т-киллеры лизируют инфицированные гепатоциты и другие клетки, даже если они не разрушаются вирусом.

Реакции повышенной чувствительности замедленного типа, вызываемые вирусами, могут повреждать окружающие ткани и приводить к развитию воспалительных процессов.

За счет антигенной мимикрии и в связи с иммунной реакцией (антитела, Т-киллеры) на антигены вируса, связанные с мембраной клетки, развиваются аутоиммунные реакции и заболевания. Больные гепатитом С, имевшие антитела к антигенам щитовидной и поджелудочной железам имеют риск развития гипотироза и сахарного диабета (Betterle et al., 2000).

Гены вирусов, интегрированные в клеточный геном клеток СИ, изменяют активность соседних генов и могут быть причиной их повышенной или сниженной активности и как следствие этого приводить к развитию иммунодефицита, аллергии или аутоаллергии (аутоиммунной реакции).

Противопаразитарный иммунитет

Простейшие имеют много различных антигенов и вызывают длительные инфекции. При протозойных инвазиях, когда возбудитель находится в крови (малярия, трипаносомозы), напряженность иммунитета определяют гуморальные факторы, а когда паразиты размножаются в тканях – клеточные.

Полостные паразиты, находящиеся на поверхности слизистой оболочки (*Amoeba*, *Giardia*, *Trichomonas*) индуцируют иммунный ответ, однако он недостаточен для их элиминации уже потому, что ограничен контакт между антигенами паразита и клетками СИ.

При протозойных инвазиях, как правило, наблюдается паразитоносительство, сопровождаемое иммунными и аллергическими реакциями. Обычно значительно усиливается синтез IgE, что может приводить к индуцируемому тучными клетками притоку эозинофилов к месту инфекции. Шистосомы, покрытые IgG или IgE, уничтожаются прилипающими к ним эозинофилами и другими лейкоцитами (АЗКЦ). Эозинофилы – основные эффекторы противопаразитарного иммунитета. С помощью низкоаффинных Fcε – рецепторов (FcεII или CD23) они прикрепляются к IgE антителу, связанному с гельминтом, дегранулируют и выделяют цитокины (интерлейкины 1, 3, 4, 5, 6, 8 и др.), главный основной белок, катионный белок, пероксидазу, анионы супероксида, которые лизируют кутикулу гельминта. Цитокины привлекают клетки, возникают клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, Th 2, выделяющих новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита. Его могут уничтожить макрофаги, если будут активированы лимфокинами, которые продуцируют Т-клетки. Для изгнания гельминтов из кишечника требуется совместное действие как антител, так и стимулированных лимфокинами бокаловидных клеток, выделяющих муцин.

Против простейших, паразитирующих *внутриклеточно*, основную защиту обеспечивают Th 1, выделяющие ИФНγ и активирующие макрофаги.

Однако, в целом многие паразиты, хотя всегда вызывают иммунный ответ, довольно резистентны к его эффекторным факторам и могут долго персистировать в организме.

Хроническая персистенция антигенов паразитов, устойчивых к иммунному ответу, может вызывать повреждение тканей в результате иммунопатологических реакций, обусловленных иммунными комплексами, таких как нефротический синдром, грануломатоз печени и аутоиммунные болезни сердца. Вызываемое паразитами иммуносупрессивное состояние повышает чувствительность организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

Антигенная изменчивость в течение жизненного цикла, низкая протективная активность антител и специфических клеточных эффекторных механизмов элиминации простейших, не позволили до сих пор создать ни одной эффективной вакцины против них (испытывается против малярии).

Для диагностики многих протозойных инвазий используются внутрикожные пробы или лабораторные тесты клеточного иммунитета. В последние годы в связи с разработкой высокочувствительных серологических тестов (иммуноферментный и радиоиммунный анализ) все более широко используют определение IgM- и IgG-антител. Особенностью противопаразитарного иммунитета является также синтез большого количества IgE-антител.

Таким образом, механизмы противоинфекционного иммунитета разнообразны и зависят от вида инфекта, его свойств, дозы, а также от состояния иммунологической реактивности организма.

Противогрибковый иммунитет

Антигены грибов содержатся в их спорах (конидии), клеточных стенках (полисахариды, гликопептиды) и цитоплазме. Выявлено более 80 различных антигенов.

Споры непатогенных и условно-патогенных грибов имеются в воздухе в течение года, но особенно в весенне-осенний период, в большом количестве и являются причиной респираторной аллергии (риниты, бронхиальная астма). При этом выявляются IgE-антитела против аллергенов спор грибов.

Инфекции, вызываемые грибами, могут поражать кожу (дерматомикозы), подкожную клетчатку или глубже лежащие ткани (глубокие микозы). Некоторые инфекции – кандидозы кожи и слизистых оболочек, развиваются только на фоне иммунодефицита (Сергеев, Сергеев, 2003). При каждой форме инфекций имеются особенности реакций СИ. Однако, как правило, наблюдаются смешанные реакции.

Механизмы иммунитета к патогенным грибам подобны тем, которые встречаются при противобактериальном иммунитете.

Естественный врожденный иммунитет обеспечивается нейтрофилами и макрофагами за счет фагоцитоза и действия дефензинов и кислородзависимых механизмов цитолиза. Грибы могут запускать альтернативный путь активации комплемента.

Предрасположенность к грибковым инфекциям обусловлена недостаточностью факторов иммунитета, клеточные факторы которого (Тх 1) могут угнетаться преимущественной активацией антигенами Тх 2 и их цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10).

Основу специфического иммунитета составляют активность Тх 1 типа, которые, выделяя ИФН γ , активируют макрофаги, фагоцитирующие грибы и оказывающие фунгицидный эффект. Участие Т-киллеров выражается в прямом фунгицидном действии.

Защитный эффект антител может проявляться в опсонизации клеток грибов для фагоцитоза, хотя некоторые из них могут быть чувствительны и к лизису комплементом. Антитела класса IgG к некоторым условно-патогенным грибам (*Candida albicans*), часто встречаются у здоровых лиц, однако увеличение титра IgM-антител указывает на инфекцию.

IgE-антитела находят при аллергических реакциях, которые часто сопровождают грибковые инфекции, или развиваются на аллергены непатогенных грибов. Выявление антител и антигенов (маннаны) в крови больных применяют для диагностики грибковых инфекций. У больных положительны немедленные и замедленные кожные пробы на аллергены грибов.

Имунопатогенез и иммунодиагностика инфекций

Как уже указывалось, развитие инфекций обусловлено относительным (при высокой вирулентности инфекта) или истинным иммунодефицитом. Для диагностики инфекций применяют клинико-лабораторное обследование и специальные бактериологические и вирусологические методы. При лечении широко используются антибактериальные и противовирусные препараты, однако возможности иммунологических методов диагностики, лечения и профилактики инфекций недостаточно востребованы.

Лихорадка – важнейший клинический синдром инфекций является отражением их иммунопатогенеза, так как развивается в результате взаимодействия микробных патогенов и клеток системы иммунитета. ЛПС бактерий, их экзотоксины индуцируют выделение цитокинов – пирогенов из лейкоцитов: ИЛ-1, ФНО α , интерферонов, ИЛ-6, а также простагландинов. При температуре до 39-40°C усиливается фагоцитоз нейтрофилов, противовирусная активность интерферонов, цитотоксичность лимфоцитов и ряд других реакций иммунитета, что является полезным для организма.

Однако, при более высокой температуре, вызванной эндотоксинами бактерий, эти реакции угнетаются, наблюдается повреждение тканей из-за гиперпродукции цитокинов, возможно развитие «синдромного воспалительного ответа» – сепсиса.

С другой стороны, слабая пирогенная реакция на инфект, обусловленная недостаточной секрецией рецепции цитокинов, не мобилизует лейкоциты на его элиминацию, ведет к затяжному процессу, его хронизации.

Следовательно, по характеру лихорадки можно судить о состоянии иммунореактивности организма и прогнозировать течение инфекции.

Каждый вид инфекций имеет группу апробированных методов диагностики. Неспецифические методы оценки иммунного статуса имеют значение лишь при инфекциях, вызываемых обычными условно-патогенными микроорганизмами на фоне иммунодефицитов.

Антигенспецифические иммунологические методы обычно включают определение антигенов инфекта, выявление к ним антител IgM и IgG-, реже IgA-классов, в крови и биологических жидкостях.

Наличие антител класса IgM к возбудителю обычно указывает на первичный иммунный ответ – недавнее инфицирование. Они выявляются уже через 5 дней и пика достигают через 1-4 недели. IgG-антитела имеют диагностическое значение лишь при некоторых инфекциях (ВИЧ, сифилис и др.) и особенно при нарастании их титра в динамике заболевания (через 10-21 день – метод «парных сывороток»).

Отсутствие увеличения их концентрации в динамике заболевания (через 2 недели) указывает на ранне перенесенную инфекцию. IgG-антитела долго персистируют после перенесенной инфекции. Уже нашло диагностическое применение определение антител IgA-класса, уровень которого повышается в крови больных старшего возраста. Однако редко применяется их определение в различных секретах. При патологическом, дефектном иммунном ответе может не быть IgG или IgM антител, а появляются антитела других классов.

Другие проблемы – связывание антител с Fc-рецепторами лейкоцитов из-за чего их уровень в крови может быть низким. Хотя определить такие антитела можно (в реакциях выброса ионов калия, выброса миелопероксидазы под влиянием антигенов и др.), но пока такие методы не применяются.

Кроме того, раньше достаточного уровня антител появляются сенсibilизированные лимфоциты, которые можно выявлять в клеточных тестах *in vitro* или с помощью кожных аллергологических проб с антигенами (туберкулином, дерматофитином, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, кокцидиоидином, некоторыми вакцинами и др.).

Определение уровня С-реактивного белка имеет значение из-за его повышения при многих острых бактериальных и вирусных инфекциях.

Титр холодových агглютининов. Холодовые агглютинины – это IgM, которые вызывают максимальную агглютинацию эритроцитов при 4°C. Холодовые агглютинины появляются при некоторых заболеваниях, например при микоплазменной пневмонии, реже при гриппе, аденовирусной инфекции и других острых респираторных заболеваниях, а также при сонной болезни. Диагностически значимым считается выявление холодových агглютининов в титре 1:32 или четырехкратное повышение их титра в течение 7-14 сут.

Определение титра агглютинирующих антител. Агглютинирующие антитела к возбудителю появляются в сыворотке при многих инфекционных заболеваниях: сальмонеллезе, паратифе, бруцеллезе, туляремии, риккетсиозе и других. Титр этих антител можно определить в реакции агглютинации инактивированных бактерий при добавлении разных разведений сыворотки. Сыворотку для исследования обычно собирают дважды: в период разгара и в период выздоровления (через 10-21 сут). Диагностически значимым считают четырехкратное повышение титра антител.

Реакция Нейфельда – набухание клеточной стенки бактерий *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* под действием антител сыворотки или спинномозговой жидкости больных позволяет определить роль этих бактерий.

Реакция с лизатом амёбоцитов мечехвоста (*Limulus polyphemus*) применяется для выявления эндотоксинемии, прежде всего при сепсисе и менингите, вызванных грамотрицательными бактериями. Метод основан на том, что при добавлении бактериальных эндотоксинов жидкий лизат амёбоцитов мечехвоста превращается в гель.

Для диагностики вирусных инфекций применяют выделение вируса в культуре клеток (наиболее точный способ); выявление цитоплазматических, внутриядерных включений и гигантских многоядерных клеток в окрашенных мазках; выявление не менее чем четырехкратного возрастания титра антител в сыворотке крови к вирусу на разных стадиях заболевания; выявление вируса или его антигенов в тканях и биологических жидкостях с помощью экспресс-тестов.

Материал для выделения вируса: мазки со слизистой глотки и носоглотки, мокрота, моча, кал, кровь, спинномозговая жидкость, экссудат, биоптат. При взятии проб соблюдают правила асептики.

Соскоб со дна элементов сыпи: приподнимают отслоившийся эпидермис и удаляют жидкость с помощью тампона; скальпелем делают поверхностный соскоб со дна трех везикул (избегать кровотечения); материал переносят на предметные стекла и делают мазки, которые высушивают, фиксируют спиртом и окрашивают по Гимзе или обрабатывают антителами, мечеными флюоресцентным красителем.

Пробы крови (2-10 мл) забирают на ранней стадии заболевания и через 2-3 нед получают сыворотку, помещают ее в стерильную пробирку, хранят в холодильнике или замораживают (-20°C).

Антитела к вирусным антигенам можно определить с помощью реакции нейтрализации, реакции торможения гемагглютинации, реакции связывания комплемента и твердофазного ИФА. Диагностически значимым считается четырехкратное повышение титра антител в ходе заболевания.

Реакция Пауля-Бунелля – агглютинация отмытых эритроцитов барана сывороткой крови больного в титре 1:128 – 1:256. При инфекционном мононуклеозе, ассоциированном с вирусом Эпштейна-Барр, наблюдается увеличение титра гетерофильных IgM-антител, взаимодействующих с эритроцитами животных (барана или быка). Эти антитела могут абсорбироваться тканью почек морской свинки и эритроцитами быка. Антитела обычно обнаруживают через 3-4 нед после начала заболевания. Реакция бывает положительной при лейкозах, вирусных гепатитах, цитомегаловирусной инфекции, лимфоме Беркитта, ревматоидном артрите.

Экспресс-тест на гетерофильные антитела (Моно-Тест, Уэмполл Лэборэтрис): сыворотка больного агглютинирует стабилизированные формалином эритроциты лошади. Антитела отсутствуют у детей.

Бактериальные инфекции

Кокковые инфекции

Стафилококковые инфекции

Род *Staphylococcus* состоит из 30 видов, из них 3 основных: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*.

Иммуннопатогенез. Антигены – вещества клеточной стенки: пептидогликан, тейхоевые кислоты, белок А, типоспецифические агглютиногены, капсула. Видоспецифические антигены, тейхоевые кислоты: для *S. aureus* – рибитолтейхоевые, для *S. epidermidis* – глицеринтейхоевые, *S. saprophyticus* имеет оба типа кислот.

Факторами патогенности стафилококка служат: токсины, микрокапсула, компоненты клеточной стенки. Наибольшее значение имеют токсины – эксфолиатины А и В (суперантигены). Эксфолиатины А и В вызывают синдром «ошпаренной кожи»: образуются большие очаги эритемы на коже и пузыри. Токсин синдрома токсического шока (TSST-1-суперантиген) вызывает этот синдром за счет резкой стимуляции выделения ФНО- α и интерлейкина 1. Лейкоцидин оказывает цитотоксическое действие на полиморфноядерные нейтрофилы, ингибирует всасывание воды и активирует образование цАМФ, что приводит к стафилококковым диареем.

Энтеротоксины являются суперантигенами. Мишень их действия – β -цель Т-клеточного рецептора. Энтеротоксины (А-Е) ответственны за развитие пищевых интоксикаций.

α -Токсин (α -гемолизин) обладает цитолитическими свойствами в отношении различных типов клеток (моноцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов). Протомеры этого токсина связываются с мембраной клеток при помощи рецепторов и адсорбируются фосфотидилхолином или холестерином, которые входят в состав билипидного слоя мембраны, далее они олигомеризуются в гептамерный комплекс, который формирует «ножку», проникающую через цитоплазматическую мембрану, образуется пора и происходит вход и выход небольших молекул и ионов, что ведет к набуханию и гибели клеток, и к осмотическому лизису эритроцитов. Бета-гемолизин, гамма-гемолизин, дельта-гемолизин разрушают эритроциты человека.

Компоненты клеточной стенки стимулируют развитие воспалительных реакций, усиливают синтез интерлейкина 1 макрофагами, активируют систему комплемента и являются мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов. Белок А золотистого стафилококка связывается с Fc-фрагментом IgG и блокирует его.

Тейхоевые кислоты активируют систему комплемента по альтернативному пути, а также свертывающую и калликреин-кининовую системы, облегчают адгезию к эпителиальным клеткам, регулируют концентрацию катионов на клеточной мембране.

Ферменты: каталаза (защищает кокки от действия O₂-зависимых микробицидных механизмов фагоцитов), β -лактамаза (разрушает молекулы β -лактамовых антибиотиков), липаза облегчают проникновение в ткани; плазмокоагулаза активирует протромбин, что приводит к повышению свертываемости крови, препятствует фагоцитозу; гиалуронидаза способствует распространению стафилококков в тканях; лецитиназа разрушает лецитин, входящий в состав оболочек клеток, вызывает лейкопению; фибринолизин, растворяя фибрин, способствует генерализации патологического процесса.

S. aureus вызывает: 1. Местные гнойно-воспалительные процессы кожи и подкожной клетчатки (пиодермии, фурункулы, карбункулы, абсцессы, флегмоны, маститы, травматические и послеоперационные нагноения ран). 2. Системные заболевания внутренних органов (бронхиты, пневмонии, ангины, фарингиты, отиты, синуситы, циститы, холециститы, менингиты, эндофиты). 3. Пищевые токсикоинфекции (отравления). 4. Септицемию и септикопиемию.

S. epidermidis может быть причиной гнойно-воспалительных процессов у лиц пожилого возраста, конъюнктивитов новорожденных, послеоперационных эндокардитов.

S. saprophyticus при дефиците иммунитета может вызывать воспалительные процессы, послеоперационные нагноения ран.

Возбудитель персистирует на коже и слизистых оболочках, а проникает при их повреждении, нарушении барьерной функции. В стационаре этому способствуют оперативные вмешательства, катетеризация кровеносных сосудов, использование искусственных клапанов, использование инвазивной диагностической аппаратуры.

Предрасполагающими факторами для развития эндогенной инфекции являются болезни, угнетающие иммунитет, диабет, почечная и печеночная недостаточность, прием иммунодепрессантов, цитостатических препаратов.

Здоровые взрослые люди резистентны к стафилококкам, что объясняется врожденным иммунитетом и наличием АТ в связи с постоянным контактом с ними. У большинства людей положительны немедленные или замедленные кожные реакции на аллергены стафилококков, а в крови имеются антитоксины – не менее 0,5 АЕ у взрослых и только у детей раннего возраста может быть менее 0,25 АЕ. Обычно

выявляется клеточная сенсibilизация в тестах *in vitro*. В иммунитете имеют значение все виды антител: антимикробные, антитоксические, антиферментные, эффективность их определяется титром и местом их действия. Антимикробные АТ к пептидогликану, протеину А способствуют фагоцитозу, являются опсонинами, антитоксины нейтрализуют токсины, антиферментные АТ – соответствующие ферменты; секреторные IgA обеспечивают местный иммунитет слизистых оболочек. Иммуитет зависит от уровня антитоксических, антимикробных антител и фагоцитоза. Новорожденные защищены материнскими IgG-антителами, полученными через плаценту и sIgA-антителами с молоком матери. При недостаточности таких антител (искусственное вскармливание, индуцированный иммунодефицит) возникают инфекции.

Иммунодиагностика. Материал для исследования – гной, кровь, мокрота, моча.

Бактериологический метод – выделение чистой культуры и ее идентификация.

Серологические методы. Для оценки состояния антитоксического иммунитета у больных определяют уровень антитоксических антител по лизису эритроцитов крови альфа-токсином. Антитела к тейхоевым кислотам стафилококков определяют методом ИФА. Титр антител при инфекции нарастает.

Иммунопрофилактика. Для профилактики стафилококковой инфекции целесообразно вакцинировать беременных в конце беременности очищенным стафилококковым анатоксином (повышается уровень IgG-антител у новорожденных). Однако эффективность такой вакцинации не доказана.

При септических процессах вводят донорские прогивостафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковую плазму или внутривенный иммуноглобулин, который содержит и антистафилококковые антитела.

Для лечения хронических стафилококковых инфекций применяют стафилококковый анатоксин, который стимулирует синтез антитоксических антител, а также вакцину, индуцирующую антимикробные антитела.

Бактериофаг стафилококковый применяют для лечения и профилактики заболеваний, вызванных стафилококками.

Стрептококковые инфекции

К семейству *Streptococcaceae* отнесено 6 родов, патогенных для человека: *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Aerococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*. Наибольшее значение в патологии имеют роды *Streptococcus* и *Enterococcus*.

На основании отличий в полисахаридных антигенах стрептококки разделены на 20 серогрупп, обозначенных буквами от А до V.

По наличию типоспецифических протеиновых антигенов стрептококки делятся на серовары М, R, T. По М-антигену различают более 100 сероваров в группе А, по T – еще несколько десятков.

S. pyogenes – облигатно-патогенный для человека (β-гемолитический, группа А), который вызывает скарлатину, ангину, хронический тонзиллит, фарингит, ревматизм, гнойно-воспалительные процессы кожи и подкожной клетчатки, остеомиелит, рожу, диффузный гломерулонефрит, сепсис, целлюлит.

S. pneumoniae – является возбудителем очаговой и крупозной пневмонии, сепсиса, менингита у детей, отитов, гнойных конъюнктивитов, бронхитов, ползучей язвы роговицы.

S. mitis, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mutans* (серогруппа К) – это условно-патогенные микроорганизмы, которые принимают участие в образовании зубных бляшек и возникновении кариеса зубов.

S. agalactiae относятся к серогруппе В, имеют капсулу, вызывают послеродовые инфекции, сепсис новорожденных, эрозивный стоматит, урогенитальные процессы. Эпидемиологически они связаны с носительством этого вида стрептококка у матери и персонала.

S. anginosus – стрептококки группы С, вызывают респираторные инфекции, заболевания мочеполовой системы.

Иммунопатогенез. Первым этапом инфекционного процесса является адгезия микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, что обеспечивает возможность быстрой их колонизации. Основным адгезином является липотейхоевая кислота, покрывающая поверхностные фимбрии. Фимбриальный белок (или белок М) – главный фактор вирулентности и типоспецифический антиген. Антитела к нему обеспечивают невосприимчивость к повторным заражениям. Большое разнообразие серотипов белка М значительно снижает эффекты антител. Однако выделен из его консервативной части пептид 145, к которому у многих больных, перенесших инфекцию, имелись антитела.

Белок М препятствует фагоцитозу за счет связывания фибриногена, фибрина и продуктов его деградации, адсорбирует их на своей поверхности, маскируя рецепторы для компонентов комплемента и опсонин; способствует размножению стрептококков в крови. Он имеет свойства суперантигена, индуцирует поликлональную активацию лимфоцитов, что ведет к нарушению толерантности к собственным тканевым АГ и развитию аутоиммунных реакций, потому что вызывает перекрестные реакции с кардиомиоцитами (*антигенная мимикрия*).

Капсула защищает стрептококки от антимикробного действия фагоцитов и облегчает адгезию к эпителию.

Стрептококки вызывают воспалительную реакцию, обусловленную секрецией более 20 растворимых продуктов (стрептолизины О и S, гиалуронидаза, ДНКазы, стрептокиназы, токсины и т.д.)

Лейкоцидин стрептококков разрушает полиморфноядерные нейтрофилы, парализует фагоцитоз; гиалуронидаза облегчает проникновение бактерий в соединительную ткань; стрептокиназа активирует плазминоген, что приводит к образованию пламина и растворению фибриновых волокон; различные виды нуклеаз разрушают ДНК; цитотоксический нефритогенный токсин пептидной природы поражает почечную ткань.

Бета-гемолитические стрептококки серогруппы А образуют токсины *O*- и *S*-стрептолизины. *O*-стрептолизин – порообразующий цитотоксин, повреждающий мембраны клеток путем образования трансмембранных каналов, оказывает гемолитическое, цитотоксическое, кардиотоксическое и пирогенное действие. У больных синтезируются к нему антитела.

S-стрептолизин – нуклеопротеид оказывает гемолитическое, лейкоцитотоксическое действие. Разрушает лизосомы и мембраны митохондрий.

S. pyogenes выделяет токсин, который вызывает гломерулонефрит (серовар 12). При острых гломерулонефритах образуются иммунные комплексы антигенов стрептококка с IgG на базальной мембране, которые активируют систему комплемента, что стимулирует воспалительную реакцию.

Синдром токсического шока развивается как результат сочетанного действия различных эндотоксинов, продуцируемых стрептококками.

Скарлатина – острое инфекционное заболевание, ее вызывает β -гемолитический стрептококк группы А на фоне иммунодефицита. В патогенезе заболевания ведущую роль играют эритрогенные токсины. Иммунитет после перенесенной скарлатины стойкий, антицитотоксический.

Иммунодиагностика. Материалом для исследования являются гной, мокрота, слизь из зева и носа, кровь. Микроскопический метод включает приготовление мазка и окраска его по Граму, при обнаружении грамположительных кокков необходимо производить посев на чашки с кровяным и сахарным агарами. Бактериологический метод – посев на чашках с кровяным агаром и определение серотипа путем постановки реакции латекс-агглютинации с М-антисыворотками.

Определяют АТ к токсинам и ферментам в ИФА.

Ревматизм – воспалительно-аллергическое заболевание, возникающее как следствие инфекционного поражения глотки β -гемолитическими стрептококками группы А.

В острой фазе ревматизма всегда обнаруживаются иммунологические признаки перенесенной ранее стрептококковой инфекции и повышение титров антител к стрептококковым антигенам.

Выявлена перекрестная реактивность некоторых стрептококковых антигенов с тканями сердца. В основе патогенеза ревматизма находится аутоаллергический механизм (с генетической предрасположенностью и без нее).

В диагностике ревматизма используют серологические исследования, в которых определяют титры антител к *O*-стрептолизину (антистрептолизинный тест), к гиалуронидазе, дезоксирибонуклеазе В. При однократном исследовании повышенным считают титры не менее 250 ед *Тодда* у взрослых и 333 ед – у детей в возрасте старше 5 лет.

Определение антител к внеклеточным стрептококковым антигенам служит чувствительным индикатором недавно перенесенной стрептококковой инфекции.

Streptococcus pneumoniae имеет тропизм к легочной ткани, что обусловлено наличием специфических адгезинов.

Пневмококки образуют пневмолизин – мембраноповреждающий токсин, протомеры токсина адсорбируются холестерином, входящим в состав билипидного слоя мембраны и после ряда конформационных изменений формируют трансмембранный канал, через который происходит вход и выход молекул и ионов, что ведет к осмотическому лизису эритроцитов. М-белок и капсула обеспечивают адгезию и устойчивость к фагоцитозу; пептидаза расщепляет секреторный иммуноглобулин А.

Субстанция С – холинсодержащая тейхосевая кислота клеточной стенки, специфически взаимодействует с С-реактивным белком, в результате чего происходит активация системы комплемента и высвобождение медиаторов острой фазы воспаления, что стимулирует миграцию полиморфноядерных фагоцитов.

Иммунопатогенез пневмонии. Пневмококки персистируют в верхних дыхательных путях. При ослаблении иммунитета они попадают в нижние дыхательные пути, возникает эндогенная инфекция, особенно если есть предрасполагающие факторы: застойные явления в легких; снижение уровня секреторных иммуноглобулинов А, активности макрофагов, разрушение сурфактанта легких.

Иммунодиагностика. Материал берут в зависимости от формы пневмококковой инфекции: при пневмонии – мокроту, при сепсисе – кровь, при гнойном заболевании – гной, при отите – отделяемое из слухового прохода.

Обнаружение возбудителя в патологическом материале: мазок из патологического материала с окраской по Грамму; определение антигена капсулы пневмококка в реакции «набухания капсулы» (по Нейсфельду) – феномен увеличения размеров капсулы в присутствии поливалентной противокапсульной сыворотки; обнаружение антигена в сыворотке крови или ликворе (методы – РСК, латекс-агглютинация, встречный иммуноэлектрофорез).

Иммунопрофилактика пневмококковых заболеваний проводится с помощью вакцин, приготовленных из высокоочищенных капсульных полисахаридов тех серовариантов, которые чаще вызывают заболевания (вакцина Пневмо-23).

Менингококковые инфекции

Neisseria meningitidis вызывает острое инфекционное антропонозное заболевание, протекающее в виде менингита, менингококкового сепсиса или назофарингита. Имеет группоспецифические АГ – гликопротеиды; родовые АГ – белки, полисахариды – общие для всего рода нейссерий; видовые АГ белковой природы. По капсульным и полисахаридным антигенам все менингококки подразделены на серогруппы.

Факторы вирулентности: эндотоксин – липополисахарид клеточной стенки, оказывает пирогенный и сенсибилизирующий эффект; капсула – защищает от фагоцитов и антител; пили, обеспечивают адгезию возбудителя к эпителию слизистой оболочки носоглотки и мозговых оболочек; IgA-протеазы – разрушают секреторный IgA в области шарнирной части, подавляют местный иммунитет; гиалуронидаза и нейраминидаза – факторы инвазии.

Иммунопатогенез. В условиях отсутствия иммунитета менингококки адсорбируются на эпителии, вызывают вначале местный процесс в виде воспаления задней стенки глотки. В дальнейшем возбудитель проникает в кровь, частично гибнет под действием бактерицидных факторов крови, высвобождается эндотоксин, который наряду с другими факторами патогенности вызывает клинические проявления, возможен эндотоксический шок.

Иммунитет после заболеваний стойкий. Элиминация возбудителя осуществляется комплементсвязывающими антителами. У новорожденных естественный пассивный иммунитет от матери сохраняется до 3-5 месяцев.

Иммунодиагностика. Исследуют ликвор, кровь, слизь из носоглотки при любой форме заболевания бактериологическими методами. При стертых формах менингококковых инфекций выявляют антигена в РПГА или ИФА.

Иммунопрофилактика: по эпидпоказаниям вводят химическую вакцину из высокоочищенных полисахаридных фракций менингококков группы А, С, V, W135.

Neisseria gonorrhoeae вызывают тяжелое гнойно-воспалительное поражение урогенитального тракта – *гонорею* и *бленнорею* (гонококковый конъюнктивит новорожденных).

- липополисахарид и белки клеточной оболочки обладают сильными иммуногенными свойствами и токсичным действием (эндотоксин);
- поверхностные протеины I и II классов способствуют прикреплению гонококков к эпителиальным клеткам и ингибируют фагоцитоз;
- гонококки имеют плазмиды F, R, Col, которые обеспечивают изменчивость, устойчивость к многим антибиотикам и выработку бактериоцинов, обеспечивающих антагонизм.

Иммунитет не формируется, антитела защитной роли не играют.

Иммунодиагностика направлена на выявление антигена в исследуемом материале в РИФ, ВИЭФ или ИФА. При хронической и стертой форме гонореи для определения антител используют РСК, РПГА, ИФА или непрямую РИФ.

Иммунопрофилактика рецидивов гонореи: вводят вакцину 6-8 раз через каждые 2-3 дня внутримышечно.

Синегнойная инфекция

Иммунопатогенез. Патогенность синегнойной палочки *P. aeruginosa* обусловлена слизью капсулоподобного вещества, защищающего микробы от фагоцитоза. Экзотоксин А угнетает синтез белка в клетках, нарушает клеточный метаболизм. Цитотоксин нарушает проницаемость клеточных мембран, разрушает клетки, способствует развитию нейтропении. Гемолизины вызывают высвобождение ферментов из лейкоцитов, приводят к некротическим изменениям в паренхиматозных органах. Нейраминидаза разрушает нейраминную кислоту. Эластаза разрушает эластин, влияет на снижение уровня IgG, подавляет хемотаксис нейтрофилов. Адгезины (фимбрии) обеспечивают прикрепление к различным клеткам и тканям.

Инфекция наблюдается только у лиц со сниженной резистентностью и поврежденными кожей и слизистыми оболочками.

К группам риска приобретения госпитальной синегнойной инфекции относятся больные с лейкемией, злокачественными новообразованиями, нейтропенией, ожоговой травмой, патологией дыхательных путей, т.е. имеющие признаки иммунодефицита.

Взаимодействие с клетками реализуется через рецепторы и компоненты бактериальной слизи. Адгезивные свойства усиливаются при повышении температуры до 37°C и атмосферного давления. Это одна из причин распространения кожных форм синегнойной инфекции после приема лечебных ванн и синегнойных отитов у людей, подвергавшихся воздействию повышенного атмосферного давления.

Иммунодиагностика. Материал засевают на среду селективную для псевдомонад (ЦПХ-агар).

Антитела к различным антигенам выявляют в РПГА, РСК, ИФА, ВИЭФ. Для быстрого обнаружения экзотоксина используют РПГА с эритроцитарным антительным антитоксическим диагностикумом.

Иммунопрофилактика. *Вакцина синегнойная поливалентная корпускулярная инактивированная жидкая* предназначена для иммунопрофилактики синегнойной инфекции у больных с обширными травматическими повреждениями мягких тканей и внутренних органов, с обширными послеоперационными ранами, ожогами и др., т.е. имеющих дефицит иммунитета.

Анатоксин синегнойной палочки адсорбированный жидкий применяют для профилактики синегнойной инфекции у больных в возрасте старше 14 лет и для вакцинации доноров с целью получения антитоксической плазмы.

При пищевых токсикоинфекциях и дисбактериозах кишечника используют *комплексный интестибактериофаг*, в состав которого входит псевдомонадный фаг.

Для лечения тяжело протекающих процессов назначают: антисинегнойную гипериммунную плазму, специфический гамма-глобулин, очищенную концентрированную антисинегнойную сыворотку.

Анаэробные инфекции

Столбняк

Иммунопатогенез. *Clostridium tetani* имеют О- и Н-антигены, образует экзотоксин, состоящий из двух фракций: *тетаноспазмина* (нейротоксина) и *тетанолизина* (разрушает эритроциты). Смертельная доза для человека составляет 2 нг/кг массы тела (мишень действия – Zn-металлопротеаза). Тетаноспазмин – полипептид молекулярной массой 150 кДа, фиксируется на поверхности отростков нервных клеток, проникает в них (за счет эндоцитоза) и посредством ретроградного аксонного транспорта (со скоростью 1 см/ч) попадает в ЦНС, где подавляет высвобождение медиаторов (глицина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, норадреналина). В синапсах токсин связывается с синаптическими белками – синаптотревином и целлюбревином.

Вначале токсин действует на периферические нервы, вызывая местные тонические сокращения мышц. Он угнетает тормозное действие вставочных нейронов постсинаптических рефлекторных дуг на мотонейроны, из-за чего возникающие в мотонейронах импульсы беспрерывно поступают к мышцам, вызывая их сокращение.

Тетанолизин – мембранотропный токсин, разрушает эритроциты, препятствует фагоцитозу, обладает кардиоотоксическим и летальным действием.

Возбудитель развивается на поврежденной, отмирающей ткани – без раневой травмы не наблюдается развитие столбняка. Инфекция возникает при уколах, разрезах, ожогах, после травм, криминальных абортов, родах вне медицинских учреждений (в антисанитарных условиях).

При загрязнении ран почвой, споры возбудителя в анаэробных условиях прорастают, вырабатывают экзотоксин, с которым связаны клинические признаки заболевания. Инкубационный период болезни составляет от 4 до 21 дня.

Иммунодиагностика. Материал: кусочки тканей, гной, перевязочный материал, выделения из матки используют для посева на среду Китта-Тароцци.

С целью быстрого обнаружения экзотоксина в крови больного ставят РПГА с эритроцитарным антительным диагностикумом.

Иммунопрофилактика столбняка по срочным показаниям состоит из первичной хирургической обработки ран и введения столбнячного анатоксина и противостолбнячного лошадиного или человеческого иммуноглобулина.

Введение этих препаратов показано: при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых; при обморожениях и ожогах 2, 3, 4 степеней; внебольничных абортах; родах вне больничных учреждений; гангрене или некрозах любого типа; проникающих повреждениях; укусах животных; обширных гематомах, подвергшихся пункции.

Предварительно определяют титры столбнячного анатоксина в РПГА. При титре анатоксина 0,1 МЕ и более препараты не вводят. При титре антител 0,01-0,1 МЕ вводят только анатоксин, при титре менее 0,01 МЕ вводят анатоксин и иммуноглобулин в количестве 250 МЕ.

Активную иммунизацию населения начинают с 3-х-месячного возраста введением вакцины АКДС. Защитный титр антител – 1:8-1:60.

Газовая гангрена

S. perfringens, *S. novyi (oedematiens)*, *S. histolyticum*, *S. septicum* вызывают тяжелую раневую инфекцию, для которой характерны сильная интоксикация организма, быстрое омертвление тканей с развитием отека и газообразования.

Иммунопатогенез. Анаэробная инфекция возникает при наличии рвано-ушибленной осколочной раны при сдавлении тканей, при большой степени ожога, отморожения. У женщин *S. perfringens* обнаруживают на гениталиях, поэтому может быть занос инфекции в матку после искусственного прерывания беременности. Все эти причины обеспечивают угнетение местной резистентности и иммунитета – главных условий развития инфекции.

C. perfringens представлена 6 сероварами – А, В, С, D, Е, F, выделяющими различные по антигенной структуре экзотоксины с летальными, гемотоксическими, нейротоксическими, лейкотоксическими и некротическими свойствами. Лецитиназа С обладает летальным, некротическим, гемотоксическим действием; энтеротоксин вызывает некротический энтерит с кишечными расстройствами.

Экзотоксины действуют на биологические мембраны различных тканей (мишень действия – холестерин). В основе поражения находятся ферментативные процессы, катализирующие гидролитическое расщепление и нарушающие клеточную проницаемость с последующим развитием отека, что сопровождается снижением окислительно-восстановительного потенциала в клетках, активацией эндогенных протеаз, приводящих к аутолизу тканей.

Иммунодиагностика. Газожидкостная хроматография по спектру выделяемых жирных кислот позволяет в течение нескольких минут выявить наличие анаэробов. Измельченные ткани или отделяемое ран засевают на кровяной агар, среду Вильсон-Блера, Китта-Тароцци. Кроме окрашенных по Граму мазков-отпечатков из ран, используется прямая РИФ против бактерий с люминесцирующими антисыворотками.

Для быстрого обнаружения экзотоксина в крови больного ставят РПГА с эритроцитарным поливалентным антитоксическим диагностикумом.

Иммунотерапия. С целью лечения газовой гангрены применяют поливалентные антитоксические антисыворотки, которые вводят по 10000 МЕ. Анатоксин против газовой гангрены менее эффективен.

Ботулизм

Иммунопатогенез. *Clostridium botulinum* вызывает болезнь, характеризующуюся интоксикацией организма с преимущественным поражением ЦНС, возникающую при употреблении пищевых продуктов, содержащих экзотоксины.

Возбудитель имеет О и Н антигены и выделяет экзотоксин. В зависимости от антигенной структуры экзотоксина различают 8 сероваров возбудителя: А, В, С_{1(α)}, С_{2(β)}, D, Е, F, G.

Фактор патогенности – экзотоксин, самый сильный из всех биологических ядов. Смертельная доза для человека 0,1 нг/кг веса человека. Ботулинический экзотоксин оказывает нейротоксическое, геммагглютинирующее действие (мишень действия – Zn-металлопротеаза). Высоко устойчив к нагреванию – при 100°C сохраняется в течение 10-15 минут; к кислой среде, к высоким концентрациям NaCl.

Ботулинический токсин обладает нейротропностью. Он попадает с пищей в кишечник и адсорбируется на клетках эпителия. Устойчивый к действию пищеварительных ферментов, токсин быстро всасывается через стенку кишечника в кровь, вызывает длительную токсинемию, поражает периферические нервные окончания (α-моторные нейроны передних рогов спинного мозга); попадает в нервно-мышечные синапсы. Экзотоксин состоит из двух субъединиц, одна субъединица связывается мембраной синапсомы, а другая – проникает в нервную клетку путем эндоцитоза и ингибирует кальций-зависимое освобождение ацетилхолина, блокирует функции нейрона, вызывает разрушение синаптических белков (синаптобrevина, целлюбrevина). В результате наступает паралич мышц.

После перенесенного заболевания иммунитет не формируется. Антитела, которые вырабатываются в течение заболевания, направлены против определенного серовара.

Иммунодиагностика. Экспресс-метод – постановка РПГА с эритроцитарным антительным антитоксическим диагностикумом с целью быстрого обнаружения экзотоксина в крови больного. Можно использовать ИФА и ВИЭФ.

Бактериологический метод. Материал засевают на среду Китта-Тароцци, далее производят пересев в высокий столбик сахарного агара, а затем идентифицируют культуру и в реакции нейтрализации определяют экзотоксин.

Иммунопрофилактика и лечение. При наличии ранних признаков ботулизма, а также лицам, принимавшим зараженную пищу, вводят противоботулиническую антитоксическую сыворотку. Когда неизвестен серовар токсина, вводят поливалентную сыворотку против токсинов А, В, С, Е, а после определения типа экзотоксина – соответствующую моновалентную.

Для специфической профилактики применяют анатоксины типов А, В, Е.

Кишечные инфекции

Кишечные эшерихиозы

E.coli как нормальный обитатель кишечника синтезирует витамины (К, В, Е и другие), является антагонистами патогенных бактерий (выделяют колицины), участвует в пристеночном пищеварении, стимулирует иммунитет.

Иммунопатогенез. При снижении иммунитета условно-патогенные *E.coli* вызывают гнойно-воспалительные процессы в различных органах (цистит, пиелит, холецистит, коли-сепсис) и эшерихиозы.

Патогенные кишечные палочки отличаются от непатогенных антигенной структурой и наличием плазмид патогенности (токсинов и др.). У *E. coli* обнаружен термостабильный О-АГ – ЛПС, по которому известно более 170 серогрупп.

На поверхности О-АГ расположен капсульный К-АГ, представленный несколькими фракциями

(А, В, L). По К-АГ выделяют 90 вариантов. Жгутиковый Н-АГ имеет в основе флагеллин.

По наличию соматических, капсульных и жгутиковых антигенов составляют антигенные формулы фенотипа эшерихий.

Иммунитет после заболевания группоспецифический, слабовыраженный. Естественный пассивный иммунитет против возбудителей колиэнтерита у детей раннего возраста обеспечивается sIgA-антителами грудного молока матери. Материнские антитела IgM против патогенных *E. coli* не проходят через плаценту. Против дизентериеподобных заболеваний передается пассивный иммунитет от матери антителами IgG, проходящими через плаценту. Поэтому при искусственном вскармливании новорожденные легко заболевают колиэнтеритами, но невосприимчивы к дизентериеподобным инфекциям. У взрослых резистентность определяется антагонизмом нормальной флоры кишечника и sIgA-антителами против патогенных штаммов.

Иммунодиагностика. Основной метод – *бактериологический* с характеристикой антигенов выделенных бактерий.

Наиболее быстрым и специфическим методом диагностики заболеваний диареегенными *E. coli* является *метод ДНК-зондов*, которые позволяют обнаружить гены плазмид, отвечающих за патогенность *E. coli* и синтез их токсинов.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия. Основное значение имеют неспецифические санитарно-гигиенические мероприятия предупреждения инфекции в родильных домах, молочных кухнях и т.д. Для лечения эшерихиозов используют антибиотики, а также препараты-антагонисты патогенной кишечной палочки – бифидобактерин, лактобактерин. Исследуется возможность применения антитоксической сыворотки против токсигенных штаммов *E. coli* (O157 и других) с целью предупреждения тяжелого гемолитико-уремического синдрома.

Шигеллезы, дизентерия

Бактериальная дизентерия или шигеллез – инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Shigella*, протекающее с преимущественным поражением толстого кишечника.

Антигенный комплекс шигелл включает 2 термостабильных АГ (типовые и групповые) и термолабильные АГ. Термолабильные АГ обнаружены у всех шигелл, кроме бактерий Флекснера и Зонне. Эти антигены способны маскировать О-АГ и тормозят агглютинацию О-антисыворотками, что снимается кипячением в течение одного часа. Определение антигенной структуры проводят для окончательной идентификации бактерий.

Иммунопатогенез. Шигеллы через рот попадают в желудочно-кишечный тракт и достигают толстой кишки. Патогенез поражений обусловлен способностью шигелл прикрепляться с помощью пилей и белков наружной мембраны к эпителиальным клеткам слизистой оболочки толстого кишечника. Благодаря инвазивному фактору возбудителя проникают внутрь клеток, размножаются там, инфицируют соседние клетки. Шигеллы способны покидать фагосомы и выходить в цитоплазму нейтрофилов и макрофагов. Размножение шигелл в эпителиальных клетках вызывает их гибель, приводит к проникновению бактерий в подлежащие ткани с развитием язвочек и воспалительной реакции подслизистой оболочки. Кровь из образовавшихся язвочек попадает в испражнения. Эндотоксин, освобождающийся при разрушении бактерий, вызывает общую интоксикацию, усиление перистальтики, понос. В результате действия экзотоксина наблюдается более выраженное нарушение водно-солевого обмена, деятельности ЦНС, поражение почек.

После перенесенного заболевания иммунитет непрочный и непродолжительный. Он не только видо-, но и вариантоспецифичен.

Иммунодиагностика. Основным методом диагностики дизентерии является *бактериологический*, основанный на выделении и идентификации возбудителя.

Для диагностики стертых, бессимптомных форм дизентерии можно использовать *серологический* метод (РПГА с эритроцитарным диагностикумом шигелл Флекснера и Зонне). Кожно-аллергическая проба с дизентерином применяется редко, т.к. после заболевания длительное время сохраняется ПЧЗТ. В качестве *экспресс-диагностики* эпидемических вспышек дизентерии используют РИФ, РПГА с антительными диагностикумами, ИФА.

Вакцинация не проводится из-за отсутствия эффективных вакцин.

Бактериофаг дизентерийный поливалентный назначают для лечения дизентерии внутрь 3 раза в день за 1 ч до еды в течение 5-7 сут. При заболевании со слабовыраженным колитическим синдромом и в период реконвалесценции третий прием препарата внутрь можно заменить ректальным применением (в виде клизм). В профилактических целях рекомендуют ежедневный прием по 10-40 мл или 1-2 таблетке в зависимости от возраста.

Сальмонеллезы и брюшной тиф

Среди сальмонелл есть виды, патогенные только для человека: *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, вызывающие брюшной тиф и паратифы. Многие виды обитают в организме домашних и диких животных, птиц, рыб и вызывают у человека поражение кишечника – сальмонеллезы.

Сальмонеллы имеют 3 основных антигена – О-АГ, Н-АГ, Vi-АГ, которые вызывают в организме образование анти-О-, анти-Н-, анти-Vi-антител.

Сальмонеллами вызываются 3 группы болезней: *брюшной тиф и паратифы, гастроэнтериты и септицемии*. Развитие их зависит от вирулентности возбудителя, его инфицирующей дозы и состояния иммунитета макроорганизма. Для развития заболевания достаточно 10^6 - 10^9 бактерий, но при высокой вирулентности возбудителя или при иммунодефицитном состоянии человека инфицирующая доза может быть во много раз меньше.

Брюшной тиф и паратифы – острые воспалительные поражения кишечника, сопровождающиеся разрушением лимфоидной ткани кишечника, лихорадкой, общей интоксикацией и бактериемией. Возбудителем брюшного тифа является *S. enterica var. Typhi*.

Иммунопатогенез. При попадании через рот, преодолев защитные барьеры желудка, бактерии проникают в тонкую кишку (*фаза инфицирования*). Из просвета тонкой кишки они попадают в слизистую оболочку, накапливаются в пейеровых бляшках, далее проникают в регионарные лимфоузлы, где интенсивно размножаются, что приводит к развитию воспалительного процесса и сенсибилизации лимфоцитов (первичная регионарная инфекция). Это период инкубации, который длится 2-3 недели.

В результате нарушения гемолимфатического барьера сальмонеллы попадают в кровь (*фаза бактериемии*). Возбудители брюшного тифа и паратифов, проникнув в кровь, способны выживать и размножаться в фагоцитах, а после гибели последних в больших количествах высвобождаются в кровь. При этом Vi-АГ ингибирует действие сывороточных и фагоцитарных бактерицидных факторов. В это время появляются клинические симптомы заболевания (первая неделя болезни). Температура повышается до 39-40°. Под влиянием бактерицидных свойств крови и вследствие фагоцитоза сальмонеллы разрушаются, освобождается эндотоксин, который обладает выраженным нейротропным действием. В тяжелых случаях в результате поражения ЦНС возникает *status typhosus* (сильная головная боль, бессонница, резкая слабость, апатия, нарушение сознания, кома). Поражение вегетативной нервной системы сопровождается метеоризмом, болями в животе, поносом.

На 2-3 неделе заболевания (разгар болезни) сальмонеллы тифа с кровью разносятся по внутренним органам, поражают печень, желчный пузырь, селезенку, почки, на коже появляется сыпь. Со 2-й недели сальмонеллы с желчью вновь попадают в тонкий кишечник, лимфоидные образования которого уже сенсибилизированы антигенами сальмонелл. В результате возникает аллергическая воспалительная реакция с выделением цитокинов, иногда образуются некрозы в местах скопления лимфоидных клеток. Следствием некрозов слизистой оболочки могут быть кровотечения, перфорации кишечника.

Иммунитет после перенесенной инфекции стойкий, но могут быть рецидивы и повторные заболевания. Не всегда выздоровление заканчивается полным освобождением от возбудителя, часто наблюдается бактерионосительство. Такие люди опасны как источники инфекции. В основе бактерионосительства лежит недостаточная элиминация сальмонелл, которые сохраняются в клетках макрофагальной системы. У хронических носителей выявлен дефицит IgM-антител против O-АГ.

Лечение – антибактериальная терапия.

Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E применяют для лечения перорально 3 раза в день за 1 ч до еды в течение 7-10 сут. Третий прием внутрь можно заменить ректальным введением (в клизме или свечах). С профилактической целью назначают детям по 1 таблетке, взрослым по 2 таблетки 2 раза в неделю. Продолжительность курса определяется эпидемической ситуацией.

Бактериофаг брюшнотифозный назначают внутрь за 1 ч до еды детям от 6 месяцев до 3 лет по 1 таблетке, старше 3 лет и взрослым по 2 таблетки 1 раз в 3 дня или ежедневно до ликвидации заболеваемости.

Иммунодиагностика. Используют бактериологический и серологические методы, которые проводят с учетом периода инфекционного процесса.

Для серологической диагностики брюшного тифа и паратифов с 5-7 дня заболевания используется преимущественно РПГА с O- и H-эритроцитарными антигенами. Положительной считается реакция в титре 1:200 и выше. При исследовании в РПГА титр антител в динамике заболевания нарастает.

В прошлом широко применялась реакция агглютинации Видаля с O- и H-мономерными антигенами к конкретным возбудителям (положительный титр реакции – 1:200 и выше).

Для выявления бактерионосителей используют РПГА с эритроцитарным Vi-антигеном (титр реакции – 1:40). При эпидемических вспышках брюшного тифа для экспресс-диагностики с целью выявления АГ в крови, костном мозге и другом материале применяют РИФ и ИФА.

Иммунопрофилактика. Для специфической иммунопрофилактики брюшного тифа разработано 3 типа вакцин: убитая (эффективность 50-70%), живая аттенуированная из штамма Ty21a (оказывает большее протективное действие, но дает побочные эффекты), вакцина из Vi-антигена капсулы *S. typhi*, применяется по эпидпоказаниям.

Клебсиеллы

Клебсиеллы вызывают острые заболевания кишечного тракта, пневмонии, бронхиты, менингиты, сепсис, поражают урогенитальный тракт, вызывают внутрибольничные инфекции у новорожденных. Имеют O-АГ – (11 сероваров) и K-АГ – 82 серовара. Серологическое типирование клебсиелл основано на определении K-антигена. Некоторые K-антигены родственны K-антигенам стрептококков, эшерихий, сальмонелл. Обнаружены O-антигены, родственные O-антигенам *E. coli*.

Подвид *K. pneumoniae* вызывает бронхопневмонию, абсцессы легких, реже менингит, конъюнктивиты, уретриты, сепсис, энтериты, артриты. Наибольшей тяжестью обладает генерализованное септикопиемическое течение заболевания, приводящее иногда к смертельному исходу.

Иммунодиагностика. Бактериоскопический (цитологический) метод – выявление типичной морфологии возбудителя в соскобе пораженных тканей и реакция Нейфельда – «набухания» капсул со специфическими антисыворотками.

Бактериологический метод – посев на среды с мочевиной, углеводом, бромтимоловым синим. Идентификация по морфологическим, культуральным, биохимическим, антигенным свойствам в реакции агглютинации или преципитации со специфическими К-сыворотками и по действию специфического бактериофага.

Серологические методы: РСК, РПГА, ИФА со специфическими О-антигенами. Диагностическое значение имеет четырехкратное увеличение титра антител.

Для идентификации по структуре ДНК используют ПЦР.

Протейная инфекция

У протеев выявляют 49 О-, 19 Н- и К-антигены. Для антигенной идентификации определяют О- и Н-Аг. При встречном росте на чашках с агаром *P. vulgaris* и *P. mirabilis* у протеев с одинаковыми Н-АГ происходит слияние зон роста, а если Н-АГ неодинаковы, зоны роста не сливаются.

Факторы патогенности: эндотоксин, фимбрии, бактериальные протеазы и уреазы, гемолизины и гемагглютинины, молекулы адгезии.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия. Для специфической иммунопрофилактики и иммунотерапии используют вакцину из антигенов *Proteus vulgaris*. Препарат предназначен для профилактики протейной инфекции при обширных травматических повреждениях мягких тканей, открытых переломах. Он же используется для иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, вызванных протеем.

Бактериофаг протейный жидкий представляет собой стерильный фильтрат фаголизата протеев видов *P. vulgaris* и *P. mirabilis* и предназначен для лечения заболеваний, вызванных этими протейями.

Плазму противопротейную человеческую получают от доноров, иммунизированных протейной вакциной. Она применяется для иммунотерапии больных с заболеваниями и осложнениями, вызванных протеем.

Холера

Острое антропонозное инфекционное заболевание, протекающее с дегидратацией и деминерализацией (потерей воды и солей) в результате диареи и рвоты.

Иммунопатогенез. У холерных вибрионов (*V. cholerae*) есть термостабильные О- и термолабильные Н-антигены.

Холероподобные вибрионы не агглютинирующиеся анти-О1-сывороткой, обозначают как НАГ-вибрионы (неагглютинирующиеся).

Холерные вибрионы образуют эндо- и экзотоксины. Эндотоксин – термостабильный липополисахарид, связан с клеточной стенкой, обладает иммуногенным действием, индуцирует синтез вибриоцидных антител. Основную роль в патогенезе холеры играет *экзотоксин (холероген)* – термолабильный белок, устойчив к действию протеолитических ферментов, разрушается фенолом и формалином.

Попадающие через рот с водой или пищей холерные вибрионы частично погибают под действием кислой среды желудка. Оставшиеся возбудители проникают в тонкую кишку, локализуются в просвете кишки или в поверхностных слоях слизистой оболочки. Выделение эпителиальными клетками щелочного секрета, высокое содержание пептонов и желчи способствуют интенсивному размножению холерного вибриона. Воспалительная реакция не развивается. Действие выделяемого вибрионом экзотоксина приводит к гиперсекреции воды и электролитов из энтероцитов в просвет тонкой кишки. Наряду с этим возникает понижение всасывания воды в толстой кишке. Это обуславливает основные клинические проявления холеры: водянистую диарею и рвоту. В результате обезвоживания и нарушения электролитного баланса развиваются *гиповолемия* со сгущением крови и нарушением микроциркуляции, что приводит к артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, нарушению сознания и гипотермии.

Иммунитет после перенесенного заболевания прочный, длительный, повторные случаи наблюдаются редко. Он обусловлен антитоксическими и антимикробными антителами, клетками иммунной памяти и фагоцитами.

Иммунодиагностика. Основной метод – бактериологический.

Иммунопрофилактика. Вакцина *холерная корпускулярная инактивированная сухая* представляет собой взвесь равных количеств холерных вибрионов сероваров Огава и Инаба, классических или Эль-Тор биоваров, выращенных на плотной питательной среде и инактивированных нагреванием или формалином. Препарат предназначен для активной профилактики холеры у взрослых и детей по эпидемиологическим показаниям.

Вакцина холерная (холероген-анатоксин в сочетании с О-антигеном) представляет собой препарат, полученный из культуры холерного вибриона 569 В серовара Инаба, инактивированный формали-

ном. Основным действующим началом является холероген-анатоксин и соматический О-антиген. Препарат предназначен для создания активного иммунитета против холеры с 7-летнего возраста по эпидемическим показаниям.

Вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная представляет собой препарат, полученный из надосадочной жидкости бульонной культуры холерного вибриона штаммов 569 В или 569 (КМ-76) серовара Инаба и 41 серовара Огава путем очистки сульфатом аммония с последующей инактивацией формалином. Основным действующим началом является холероген-анатоксин и соматические О-антигены. Вакцинацию проводят однократно. Продолжительность иммунитета составляет 6 мес.

Кампилобактериоз

Острое инфекционное заболевание, характеризуется общей интоксикацией и преимущественным поражением ЖКТ.

Иммунитетогенез. *C. pilory* имеют термостабильный О-АГ – ЛПС, и термолабильный Н-АГ. О-АГ определяет иммунологическую специфичность возбудителя – антигенные различия между сероварами обусловлены варьированием углеводного состава ЛПС. Н-АГ – жгутиковый, белковый, общий для всех сероваров.

Факторы патогенности: *адгезины* к клеткам эпителия кишечника, *энтеротоксины* (термостабильный и термолабильный), *эндотоксин*.

Возбудители попадают через рот в желудочно-кишечный тракт; из-за выраженных адгезивных свойств легко прикрепляются к энтероцитам, благодаря жгутикам перемещаются вдоль эпителия и проникают через мембрану эпителиальных клеток.

Колонизация кампилобактериями тонкой кишки приводит к развитию воспалительных изменений и отека слизистой оболочки. У ослабленных людей с иммунодефицитом развивается бактериемия, возбудитель проникает в кровь и разносится в различные органы (сердце, ЦНС, легкие, печень, суставы).

Иммунодиагностика. Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10-14 дней в РСК, РПГА, ИФА.

Хеликобактериозы

Иммунитетогенез. Основным возбудителем заболеваний у человека является *H. pylori*. Считается, что *Helicobacter pylori* играет существенную роль в патогенезе острого и хронического гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

H. pylori имеет О-АГ – ЛПС, Н-АГ, а также поверхностные мембранные белковые АГ (ОМР-белки), по которым определяют типоспецифичность возбудителя с помощью моноклональных АТ. В патогенезе существенное значение имеют адгезины возбудителя, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), поражающий эпителий желудка, белок CagA – продукт генов островков патогенности, ферменты супероксиддисмутаза и каталаза.

При пероральном попадании возбудителя большое число бактерий скапливается в антральной части желудка, так как там мало клеток, секретирующих соляную кислоту, что помогает выживанию бактерий на поверхности эпителия в предрасположенном организме. Проникая через слой слизи, хеликобактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам (в области межклеточных ходов адгезины микроба связываются с мембранными гликолипидами, компонентами слизи), проникают в железы слизистой оболочки, разрушают слизистый слой и обуславливают контакт желудочного сока со стенкой органа. ЛПС стимулирует выделение ИЛ-8, миграцию нейтрофилов и способствует развитию острого воспаления. Локализация в области межклеточных ходов обусловлена хемотаксисом к местам выхода мочевины и гемина. Под действием фермента уреазы мочевины превращается в аммиак, который повреждает слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, аммиак нейтрализует соляную кислоту желудка, способствуя выживанию хеликобактерий.

Иммунодиагностика. Материал – биоптаты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки для цитологических и бактериологических исследований.

В крови определяют IgM, IgA, IgG-антитела – ИФА, в ПЦР – гены бактерий.

Иерсиниозы

Возбудитель псевдотуберкулеза – *Yersinia pseudotuberculosis* имеет три антигена: Н-жгутиковый, два соматических О- антигена: S и R. R – общий для всех иерсиний; по S-антигену различают 10 сероваров. От людей чаще выделяют 1, 3 и 4 серовары. Иерсинии 1 и 3 сероваров – токсигенны.

Иммунитетогенез. Вместе с пищей возбудитель поступает в слизистую оболочку илеоцекального угла, область слепой кишки, аппендикулярный отросток. Инкубационный период длится в среднем 8-10 дней. Патогенность *Y.pseudotuberculosis* связана с продукцией токсинов. По лимфатическим путям попадают в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. Начало острое, развивается интоксикация, вызванная эндотоксином. Патологические процессы развиваются в кишечнике, печени, селезенке, легких, суставах и т.д. Клинические формы псевдотуберкулеза самые разнообразные. Всем формам сопутствует

аллергия в виде крапивницы. Псевдотуберкулез – токсикоинфекция с циклическим течением. Иммунитет после перенесенного заболевания нестойкий, возможны повторные случаи.

Иммунодиагностика. Материал для исследования берется различный, но при всех клинических формах обязательно исследуются фекалии. Можно ставить РПГА или РИФ для обнаружения возбудителя в материале.

Антитела выявляются на 7-14 дни болезни в РПГА (титр 1:100 и более) с набором эритроцитарных диагностикумов, несущих антигены разных типов иерсиний. В динамике заболевания, регистрируется нарастание титра антител.

Иерсиниоз, вызываемый *Y. enterocolitica*, представляет собой инфекционное заболевание из группы антропоозоонозов с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, явлениями интоксикации и бактериемии.

Y. enterocolitica выявлены О- и Н- антигены. По О-антигену разделены на 30 сероваров.

Возбудители кишечного иерсиниоза высвобождаются при разрушении эндотоксин, связанный с ЛПС клеточной стенки и действующий энтеротропно; способны к внутриклеточному паразитированию. Факторами патогенности являются адгезины к клеткам эпителия тонкого кишечника, инвазины, помогающие взаимодействию с эпителиальными клетками кишечника, термостабильный энтеротоксин, который стимулирует синтез гианилатциклазы.

Постановка диагноза проводится так же, как при псевдотуберкулезе.

Чума

Чума является острым природно-очаговым, трансмиссивным, антропоозоонозным заболеванием, относящимся к *особо опасным конвенционным инфекциям*.

Иерсинии чумы (*Y. pestis*) имеют О-АГ (эндотоксин), К-АГ капсульный, гликопротеиновой природы, обладает сильными иммуногенными свойствами. V-АГ-белок и W-АГ-липопротсин обладают антифагоцитарными свойствами.

Иммунопатогенез. Входные ворота – кожа и слизистые оболочки. Пути передачи: *трансмиссивный* через укусы инфицированных блох; *контактный* при снятии шкур у инфицированных промысловых грызунов и разделке мяса зараженных верблюдов; *алиментарный* – при употреблении в пищу продуктов, обсемененных возбудителями чумы, и *аэрогенный* – при контакте с больными лёгочной формой чумы.

Возбудитель размножается в кишечнике блохи, паразитирующей на грызунах и других природных хозяевах микроба, у которых вызывает хроническую инфекцию.

При температуре тела блохи (28°C) чумной микроб не образует F-АГ, V-W-АГ. При попадании в организм человека при температуре 37°C начинает продуцировать эти факторы, в результате его вирулентность резко возрастает, и в местах проникновения она превышает активность факторов врожденного иммунитета (относительный иммунодефицит), поэтому неиммунный человек высокочувствителен к чуме. В месте внедрения *Y. pestis* поглощаются макрофагами, где частично погибают, а выжившие бактерии попадают в регионарные лимфоузлы, вызывают серозно-геморрагическое воспаление, образуются первичные *бубоны* (спаянные между собой лимфатические узлы), которые характеризуются резкой болезненностью. В условиях подавления иммунитета гнилостная микрофлора вызывает нагноение бубонов.

Сначала развивается бактериемия, а затем септицемия. Большое значение в патогенезе имеет незавершенный фагоцитоз, лимфогенное и гематогенное распространение возбудителя, развитие множественных лимфоаденитов и возникновение серозно-геморрагических очагов воспаления во внутренних органах, угнетение иммунных реакций.

Иммунитет после перенесенного заболевания или вакцинации стойкий, при участии иммунных Т-лимфоцитов, макрофагов и завершенного фагоцитоза.

Иммунодиагностика. В противочумных режимных лабораториях исследуют отделяемое из язв, пунктаты лимфоузлов, ликвор, кровь, мокроту.

Определяют антиген возбудителя чумы в материале от больного: в ИФА, РИФ, РПГА с антительным эритроцитарным диагностикумом.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия проводится живой аттенуированной вакциной из штамма EV, реже используют химическую вакцину. Вакцинацию проводят по эпидпоказаниям лицам из группы риска (врачи инфекционных больниц, работники санитарно-эпидемиологической службы.) В очагах чумы вакцинируют пастухов, охотников, геологов, работников противочумных учреждений. Иммунитет сохраняется 6-8 месяцев.

В лечении применяют антибиотики, чаще препараты тетрациклинового ряда (доксциклин), аминогликозиды, левомицетин. Одновременно вводят противочумный иммуноглобулин.

Зоонозы

Бруцеллез

Бруцеллез – зоонозное особо опасное инфекционно-аллергическое заболевание, склонное к хроническому течению. Протекает по типу хронического сепсиса с длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой и других систем организма.

Иммунопатогенез. Источники инфекции – больные животные. *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* патогенны для людей. *B. ovis*, *B. canis* и *B. neotomae* патогенны только для животных и грызунов.

Бруцеллы имеют два термостабильных соматических антигена А и М. G-антиген – полисахаридный, общий для всех бруцелл.

Факторы патогенности: эндотоксин, гиалуронидаза, низкомолекулярные продукты бруцелл ингибируют фагосома-лизосомальное слияние, что приводит к незавершенному фагоцитозу.

Проникнув через кожу и слизистые оболочки, бруцеллы диссеминируют лимфогенно и гематогенно. Депонируются в лимфоузлах, проникают в макрофаги, благодаря незавершенному фагоцитозу размножаются. Параллельно происходит диффузная пролиферация и гиперплазия элементов макрофагальной системы. Попадая в кровь, бруцеллы инфицируют печень, селезенку, почки, костный мозг, ткани лимфопозитической системы. Бактерицидные факторы крови частично разрушают, в результате выделяется эндотоксин, который индуцирует выделение цитокинов воспаления и способствует появлению очагов некроза в пораженных органах. При аэрогенном проникновении возбудитель вызывает вялотекущую пневмонию. В патогенезе заболевания имеет значение рано развивающаяся ПЧЗТ, при которой мононуклеары инфильтруют ткани и вызывают хроническое воспаление с образованием гранулем. Она сохраняется в течение всей болезни и длительное время после выздоровления. При бруцеллезе развивается вторичный иммунодефицит. Бруцеллы могут персистировать в организме, переходя в L-формы и обеспечивать рецидивы заболевания.

Иммунпрофилактика. Основными методами диагностики являются *серологический и аллергический*.

Реакция Хеддльсона ставится на стекле с концентрированной сывороткой больного с бруцеллезным диагностикумом в разных количествах. Для подтверждения диагноза ставят *развернутую реакцию агглютинации Райта* (титр реакции 1:100-1:200). С этой же целью можно использовать РСК, РПГА, ИФА. В ранних сроках в сыворотке выявляют IgM, в поздних – IgG.

Кожно-аллергическая проба Бюрне с бруцеллином (протеиновый фильтрат культуры бруцелл) выявляет ПЧЗТ.

Для ускоренной диагностики используют РИФ с целью выявления антигена в синовиальной жидкости, ликворе, крови или моче. Можно использовать пробу кольцепреципитации Банга для выявления антигена в молоке.

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляют гены бруцелл.

Иммунпрофилактика – вакцинация по эпидпоказаниям (работники специализированных лабораторий, ветврачи, доярки, работники мясокомбинатов) живой ослабленной бруцеллезной вакциной из вакцинного штамма *B. abortus*. Активный искусственный иммунитет сохраняется 1-3 года. Ревакцинацию проводят, если титр антител низкий и нет ПЧЗТ. Имеется химическая вакцина.

Иммунотерапию проводят убитой вакциной.

Туляремия

Зоонозное природно-очаговое особо опасное заболевание, протекающее с интоксикацией, лихорадкой с лимфаденитами и поражением различных органов.

Иммунопатогенез. Возбудители туляремии (*B. tularensis*) имеют капсулу, которая угнетает фагоцитоз. Фагоцитоз носит незавершенный характер, возбудители размножаются в фагоцитах, подавляя их активность. Аллергены клеточной стенки вызывают ПЧЗТ, имеются рецепторы для взаимодействия с Fc-фрагментами иммуноглобулинов класса IgA. Это способствует нарушению активности комплекта и фагоцитоза. При разрушении выделяют эндотоксин, нейраминидазу.

От входных ворот возбудитель попадает в лимфу, лимфатические узлы, проникает в фагоциты, но не разрушается в них, размножается, после чего проникает в кровь. В очагах скопления возбудителя образуются воспалительные специфические туляремиальные гранулемы, это приводит к лимфаденитам, образованию из них первичных бубонов. При дальнейшем распространении возбудителя могут появляться вторичные бубоны. Бактерицидные факторы крови действуют на возбудителя, он разрушается, высвобождается эндотоксин, который способствует появлению реактивных проявлений со стороны внутренних органов и тканей, развивается ПЧЗТ.

Иммунодиагностика. Для выявления антигена в исследуемом материале используют РИФ, ИФА, реакцию преципитации.

Начиная со второй недели заболевания ставят в динамике реакцию агглютинации или РПГА, диагностический титр 1:100; 1:200; определяют нарастание антител в динамике.

Кожная проба с аллергеном тулярином (взвесь возбудителя, убитого нагреванием при температуре 70°C, вводят 0,1 мл – 100 млн микробных тел). Реакция положительна с 3-4 дня заболевания (ПЧЗТ).

Иммунопрофилактика проводится по эпидпоказаниям живой вакциной.

Сибирская язва

Острая бактериальная зоонозная особо опасная инфекция, характеризуется выраженной интоксикацией, серозно-геморрагическим воспалением кожи, лимфатических узлов, внутренних органов.

Иммунопатогенез. Возбудитель – *B.anthraxis* имеет антигены: *соматический* – полисахарид клеточной стенки, состоит из D-галактозы и N-ацетилглюкозамина; *капсульный* – полипептид D-глутаминовой кислоты, *протективный* (комплекс, обладающий высокой иммуногенностью).

Основным фактором патогенности является *токсин*, который состоит из трех компонентов. Синтез токсина кодируется плазмидой рХО1.

Пути передачи: прямой контакт с больными животными или с изделиями из шерсти, кожи, щетины; алиментарный – через мясо от больных животных или продукты, инфицированные в процессе хранения; трансмиссивный – через кровососущих насекомых (слепни, мухи-жигалки); воздушно – пылевой.

Кожная форма. В месте проникновения возбудителя появляется красное пятно, переходящее в папулу медно-красного цвета, зуд. Папула переходит в везикулу с серозным, затем геморрагическим содержимым. Образуется карбункул с черным струпом, присоединяется отек, интоксикация. Прогноз при своевременном лечении благоприятный.

Легочная форма развивается при попадании возбудителя или его спор через верхние дыхательные пути. Появляются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, слезотечение, подъем температуры до 40°C, развивается пневмония, часто сменяющаяся отеком легких, в мокроте появляется кровь.

Кишечная форма развивается при алиментарном пути заражения. Характерными признаками являются лихорадка, озноб, рвота, диарея с кровью, боли в животе, на коже геморрагии. Смерть через 3-5 дней от начала заболевания.

Иммунитет стойкий, клеточный и гуморальный. В течении болезни развивается специфическая сенсибилизация, выявляется ПЧЗТ.

Иммунодиагностика. Материал зависит от формы заболевания: кровь, моча, мокрота, кал, рвотные массы, отделяемое из сибирязвенного карбункула. Так как сибирская язва относится к группе особо опасных инфекций, материал от больного доставляется в специальную лабораторию в особой упаковке.

Для выявления антигена в материале применяют РИФ, ИФА, РПГА с антиальбуминовым диагностикумом, ВИЭФ. Для обнаружения антигена в экстрактах из тканей трупного материала, кожи, шерсти используют реакцию преципитации Асколи.

Иммунопрофилактика: животных вакцинируют живой авирулентной вакциной из некапсулированного штамма *Bacillus anthracis* СТИ-1 и протективным антигеном. По показаниям людей группы риска (работники ветеринарной службы, скотоводы, доярки) вакцинируют протективным антигеном.

Лептоспироз

Водная лихорадка – острое природно-очаговое, зоонозное инфекционное заболевание с интоксикацией, миалгией, поражением почек, печени, нервной и сосудистой систем, геморрагическим синдромом, желтухой.

Иммунопатогенез. *Эндотоксин* вызывает жировой гепатоз, кровоизлияния в селезенке, геморрагические нефриты. *Экзотоксины* представлены *гемолизинами* и *цитотоксином*, которые проникают в межклеточные пространства органов и тканей, особенно печени, почек, нервной системы, обуславливают капилляротоксикоз и органические нарушения; *гиалуронидаза*, *фибринолизин*, *плазмокоагулаза* обеспечивают быстрое распространение возбудителя в организме больного; *адгезины* способствуют избирательному депонированию возбудителя за счет адсорбции на поверхности эпителиальных клеток, что приводит к повреждению почечных канальцев.

Источник и резервуар инфекции – грызуны, животные, птицы, выделяющие лептоспиры с мочой в воду, почву.

Возбудитель от входных ворот (кожа и слизистые оболочки) лимфогенным и гематогенным путем распространяется по организму и благодаря наличию токсических веществ, ферментов инвазии и агрессии, адгезинов вызывает поражение паренхиматозных органов, особенно печени, почек и селезенки.

Если нарушается пигментный обмен, то развивается желтушная форма, обусловленная как механическим повреждением гепатоцитов подвижными лептоспирами, так и токсическим действием метаболитов и эндотоксина.

Лептоспироз сопровождается геморрагическим синдромом, что связано с действием токсинов на эндотелий сосудов, в результате чего появляются геморрагии.

Приобретенный иммунитет пожизненный, типоспецифический, гуморальный.

Иммунодиагностика. Выявляют антитела, начиная со 2-3 недели, ставят ИФА, непрямую РИФ, РПГА, РСК. Диагностический титр равен 1:400. Исследуют сыворотку в динамике, титр антител быстро нарастает.

Иммунопрофилактика. По эпидпоказаниям работникам животноводческих ферм вводят инактивированную жидкую лептоспирозную вакцину из штаммов четырех серологических групп.

Коклюш, дифтерия, туберкулез, сифилис

B.pertussi вызывает коклюш, *B.parapertusis* – паракоклюш; *B.bronchiseptica* – острые респираторные заболевания.

Иммунопатогенез. Имеется 14 вариантов О-антигена, для всего рода характерен антиген 7, для возбудителя коклюша дополнительно специфический антиген – 1, для возбудителя паракоклюша – 14, для *B.bronchiseptica* – 12. Их выявляют в реакции агглютинации с монорецепторными антисыворотками.

B.pertussi имеет специфический *трахеальный цитотоксин*, вызывающий гибель и слущивание мерцательного эпителия бронхов – продукт синтеза и трансформации муреина (активатор вторичных мессенджеров); другой – *термолabileный белковый токсин* представлен двумя субъединицами: А – собственно токсин, В – действует на АДФ-рибозилтрансферазу.

Иммунитет после перенесенного заболевания или после вакцинации стойкий, антивидовой, обеспечивается антителами и Т-лимфоцитами.

Иммунодиагностика. Материал для бактериологического исследования: слизь задней стенки носоглотки, взятая тампоном.

Серологический метод – выявляют антитела в парных сыворотках больного, начиная со 2-го периода заболевания в реакции агглютинации, РСК, РПГА или ИФА. Определяют также IgG и IgA против филаментозного гемагглютина и против токсина *B. pertussis*.

Кожная проба с аллергеном – учет проводится через 24-48 часов (ПЧЗТ).

Иммунопрофилактика: детям вводят *АКДС* (*ассоциированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину*) согласно календарю прививок. Разработана вакцина, включающая вместо реактогенных бактерий коклюша коклюшный анатоксин.

Гемофильные инфекции

H.influenzae type b вызывает воспаление, менингиты, бронхиты, а *H.ducreyi* – мягкий шанкр.

Иммунопатогенез. Возбудители, особенно *H.influenzae*, могут быть в слизи носоглотки здоровых людей, но на фоне недостаточности иммунной системы организма и других заболеваний *H.influenzae* размножается на слизистых оболочках внутри- и внеклеточно, проникает в кровь, а через гематоэнцефалический барьер в мозговые оболочки, что приводит к менингиту.

Иммунитет после заболевания гуморальный, стойкий; естественный пассивный иммунитет от матери сохраняется 3-6 месяцев.

Иммунодиагностика. Для выявления антигенов в исследуемом материале используют РИФ, ИФА, РПГА с антительным диагностикумом, ВИЭФ.

Иммунопрофилактика. Вводят *вакцину* из капсульных антигенов *H.influenzae*, которая входит в календарь вакцинации детей в США, рекомендована в России.

Дифтерия

Острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными коринебактериями. Характеризуется образованием фибриновых пленок у входных ворот и интоксикацией, приводящей к токсическим поражениям сердечно-сосудистой, нервной и других систем и органов.

Иммунопатогенез. Экзотоксин состоит из двух фракций (А и В), обладает ферментативной активностью, его выделение зависит от присутствия *tox*-гена профага.

Фракция А – токсический полипептид, обладает некротическими свойствами, действует на фактор элонгации-2 – трансферазу, ответственную за элонгацию (наращивание) полипептидных цепей на рибосоме. В результате блокируется белковый синтез в любых клетках, в том числе в миокарде и клетках нервной системы. Это приводит к демиелинизации нервных волокон, развиваются параличи и парезы, токсин повреждает эндотелиоциты стенок сосудов, что вызывает усиленную экссудацию.

Фракция В – транспортный полипептид, взаимодействует с клеточными рецепторами, обладает гиалуронидазной, нейраминидазной, протеазной активностью, т.е. способствует распространению фракции А экзотоксина.

Токсинообразование дифтерийной палочки зависит от наличия в ее ДНК специфического профага, содержащего структурный ген токсичности, который обозначается как *TOX*. Не инфицированная специфическим фагом дифтерийная палочка не способна к токсинообразованию.

Корд-фактор нарушает процессы фосфорилирования, в результате чего нарушается дыхание в различных клетках организма.

Входные ворота – слизистые оболочки носоглотки, режа конъюнктивы глаза, раневая поверхность, слизистые половых органов, ушных раковин. При выделении токсина подавляется фагоцитоз, повреждаются эпителий, увеличивается проницаемость сосудистой стенки, усиливается экссудация. Развивается

фибринозное воспаление, образуется плотно спаянный с подлежащими тканями налет, возникают регионарные лимфадениты. Некроз может захватывать все слои слизистой оболочки, на ней появляются язвы (*дифтерийское воспаление*). Оно сопровождается значительной интоксикацией; токсин распространяется лимфогенным и гематогенным путем, поражаются паренхиматозные органы, сердечно-сосудистая и центральная нервная системы. Из-за высокой проницаемости сосудов и воспаления, появляются местные отеки. При дифтерии зева может возникнуть отек слизистых гортани и голосовых связок, что приводит к асфиксии (удушью) и гибели больных без оказания срочной помощи.

Иммунитет – антитоксический (антитела IgG), в меньшей степени антимикробный. Естественный пассивный иммунитет от матери сохраняется 3-5 месяцев. После перенесенного заболевания или вакцинации развивается стойкий иммунитет. Он считается достаточным при титре антител более 1:40 в РПГА или 0,03 МЕ/мл в реакции флоккуляции.

Иммунодиагностика. Основным *экспресс-методом диагностики является выявление токсина.*

С этой целью можно ставить реакцию коагулирования со стафилококковым антительным противодифтерийным диагностикумом, РПГА, ИФА. ПЦР выявляет гены токсина.

Антитоксины выявляют при стертых формах для ретроспективной диагностики или для выявления неиммунной прослойки населения, ставят РПГА, ИФА и реакцию нейтрализации токсина в культуре клеток Vero.

Иммунопрофилактика. Согласно календарю прививок, детям вводят вакцину АКДС. При низком титре антител (менее 1:40 в РПГА или 0,03 мЕ/мл в реакции флоккуляции) по эпидемическим показаниям проводят ревакцинацию. К группам риска для вакцинации в РБ относят не только детей, но и взрослое население с низким уровнем (менее 1:40 или 0,03 МЕ/мл) антитоксических антител.

Иммунотерапия. *Антитоксическая противодифтерийная сыворотка* применяется в ранние сроки заболевания.

Туберкулез

M. tuberculosis (M. hominis) вызывает туберкулез у 85-90 % больных; *M. bovis* (бычий тип) – у 10-15% больных; *M. africanum* – у 3% больных туберкулезом. Появились полирезистентные штаммы к 4-м противотуберкулезным препаратам – изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину. Ежегодно в мире умирают около 2 млн человек.

Иммунопатогенез. Антигены микобактерий – это белки (туберкулин), полисахариды и липидопротеиды.

Факторы патогенности. *Липидный корд-фактор* – гликолипид, является фактором адгезии, разрушает митохондрии клеток инфицированного организма, нарушает у них функцию дыхания, тормозит миграцию полиморфноядерных лейкоцитов. При культивировании вызывает склеивание вирулентных особей в виде кос, тяжей.

Туберкулин – суммарный экстракт антигенов *M. tuberculosis* (туберкулопротеины) обладает аллергизирующим действием, вызывает развитие ПЧЗТ. Выделены секреторные белки – ESAT-6 и CFP-10.

Гликолипиды наружного слоя клеточной стенки (*микозиды*) и *маннозные рецепторы* микобактерий способствуют незавершенному фагоцитозу.

Ингалированные бактерии фагоцитируются альвеолярными легочными макрофагами и транспортируются в регионарные лимфоузлы. Фагоцитоз носит незавершенный характер. Гликолипиды-микозиды усиливают токсическое действие корд-фактора, поражая мембраны митохондрий, и ингибируя фагосома-лизосомальное слияние. Корд-фактор тормозит активность полиморфноядерных фагоцитов.

При первичном инфицировании у входных ворот легких в ацинусах развивается первичный эффект, идущие от него лимфатические сосуды и регионарные лимфоузлы воспаляются, формируется *первичный комплекс*. В ацинусе возникает гранулема в виде *бугорка*. Этому способствует накопление в очаге молочной кислоты, низкое значение pH, высокая концентрация углекислого газа. В гранулеме накапливается большое количество лимфоидных, плазматических клеток и фибробластов. В центре гранулемы возникают участки творожистого некроза. Здесь располагаются возбудители, вокруг них эпителиоидные и гигантские клетки. При формировании иммунитета размножение возбудителя замедляется, а потом прекращается, развивается ПЧЗТ. Очаг воспаления затихает, подвергается кальцификации и фиброзу, формируются кальцинаты (*очаги Гона*). Клинические проявления отсутствуют.

При угнетении иммунитета снижается чувствительность макрофагов к гамма-интерферону, ослабевает HLA-зависимое представление антигенов, тормозится пролиферация Т-лимфоцитов, активизируется система комплемента по альтернативному пути, развивается генерализация инфекционного процесса.

Высокая сенсibilизация организма приводит к токсико-аллергическим реакциям. Клинически этот период сопровождается кашлем, кровохарканьем, снижением массы тела, потливостью, субфебрилитетом.

У лиц с иммунодефицитом, в частности при СПИД, наблюдается *диссеминированный (милиарный) туберкулез* – гранулемы развиваются в различных органах.

Иммунодиагностика. Материалом для исследования служат мокрота, моча, ликвор, пунктат лимфоузла, биоптаты тканей. Окрашивают мазки по Циль-Нильсену, выявляют мелкие красные палочки. Материал обрабатывают серной кислотой и засевают на яичные среды. Результат – через 6-8 недель. Раз-

работаны ускоренные схемы выявления микобактерий на жидких средах с детекцией на анализаторах (4-10 суток).

Кожная проба – реакция Манту с туберкулином: внутривенно на внутренней поверхности средней трети предплечья вводят 0,1 мл (2ТЕ) туберкулина PPD (PPD – очищенный белковый дериват). Если организм инфицирован (иммунен), то через 48-72 часа наблюдается инфильтрация и гиперемия, т.е. развивается ПЧЗТ. У больных туберкулезом диаметр папулы больше, чем у вакцинированных (в норме у детей он 5-10 мм), при гиперреактивности – 20 мм и более. Однако результаты пробы не всегда коррелируют с инфекцией; при анергии реакция отрицательная.

Для выявления антител применяют РПГА, ИФА. Для ИФА используют антигены AGO с М.М. 38 kDa, к которым у 85% больных имеются IgG-антитела, реже IgA и IgM. Перекрестные реакции возможны с антителами к *Corynebacterium* и *Nocardia*.

ANDA-TB GA может быть скрининговым тестом: при добавлении в пробирку с глутаровым альдегидом крови больного образуется гель менее чем через 10 мин (из-за повышенного уровня фибриногена и/или иммуноглобулинов и др.).

Генодиагностика – ПЦР.

Иммунопрофилактика проводится живой аттенуированной вакциной БЦЖ на 3-5 день после рождения с последующей ревакцинацией при отрицательной реакции Манту. Вакцина БЦЖ получена Кальметом и Жереном из *M.bovis* путем многократных посевов на голодные среды, в результате был получен авирулентный штамм. Однако из-за длительного культивирования он частично утратил протективные свойства – вакцинация недостаточно эффективна. Разрабатываются вакцины на основе секреторных белков *M.tuberculosis* ESAT-6 (early secreted antigenic target) М.М. 27 kDa и CFP-10 (culture filtrate protein), М.М. 15 kDa.

Сифилис

Хроническое венерическое заболевание с переменным и циклическим течением, при котором наряду с развитием язвы у входных ворот инфекция поражает все органы.

Иммунопатогенез. У трепонем *D. pallidum* выявлены: белковая термолабильная, полисахаридная термостабильная и 2 липидных фракции, одна из них – фосфолипидная, сходная с кардиолипидной фракцией сердца быка имеет диагностическое значение, т.к. вступает в реакцию с антителами, образовавшимися у больного при сифилисе (*антигенная мимикрия*). При распаде трепонемы выделяют эндотоксин.

Первичный серонегативный сифилис. После проникновения в ткани спирохеты размножаются, частично гибнут, выделяют антигены и эндотоксин, вызывают местное воспаление. Факторов местного врожденного иммунитета слизистой оболочки половых органов у большинства людей недостаточно для элиминации значительных доз возбудителя (относительный иммунодефицит). У входных ворот (на слизистой оболочке половых органов) возникает уплотнение, инфильтрат, в центре которого образуется безболезненная язва с твердым дном со скудным серозным отделяемым – «*твердый шанкр*», увеличиваются и воспаляются паховые лимфоузлы, возникают лимфоадениты. Эта стадия длится 5-6 недель. Из лимфоузлов возбудитель проникает в кровь и органы.

Вторичный генерализованный сифилис. Возбудители циркулируют в крови, разрушаются, выделяют эндотоксин. Антигены трепонем вызывают образование антител и развитие аллергии, на коже и слизистых оболочках появляются полиморфные аллергические высыпания, развиваются лимфоадениты. Это серопозитивный период, когда в организме уже обнаруживаются антитела. Он может продолжаться 2-3 года.

Третичный сифилис. В результате развития ПЧЗТ или ПЧНТ во внутренних органах и нервной системе появляются деструктивные инфекционные инфильтраты мононуклеаров в виде гранулем (*гумм*), которые распадаются с последующим рубцеванием. Из-за общности фосфолипидов трепонем и тканей человека антитела против антигенов возбудителя вызывают аутоиммунные реакции. Без лечения этот период продолжается десятки лет и может перейти в *нейросифилис*, который сопровождается дегенеративными изменениями в ЦНС и приводит к глубокой инвалидности («*спинная сухотка*»).

Возможны и другие формы сифилиса: *скрытый серопозитивный сифилис* без клинических проявлений; *врожденный сифилис*, передающийся трансплацентарно плоду от матери; *трансфузионный сифилис* после переливания крови от инфицированных доноров.

После заболевания иммунитет нестойкий, нестерильный, только при наличии антигенов спирохет, т.е. при постоянной стимуляции СИ. Его называют *шанкерным*. При повторном заражении шанкерная стадия отсутствует, развиваются сразу последующие стадии заболевания. Антитела защитной роли не играют. Они способствуют фиксации трепонем в тканях и образованию гранулем. Выражен незавершенный фагоцитоз, т.к. активность предварительно нестимулированных фагоцитов недостаточна для переваривания трепонем. В процессе заболевания формируется инфекционная аллергия, сопровождаемая высыпаниями на коже, и индуцируется вторичный абсолютный иммунодефицит за счет воздействия на СИ факторов патогенности возбудителя.

Иммунодиагностика. Материал для исследования. При первичном сифилисе исследуют экссудат (отделяемое) из язвы-шанкра, соскоб из элементов сыпи и пунктат из лимфоузлов на наличие возбудителя.

Методы, выявляющие антитела, включают несколько видов реакций.

Ускоренные отборочные реакции для выявления антител при массовом обследовании больных и доноров. Обычно с этой целью используют реакцию микропреципитации с сывороткой больного и кардиолипидным антигеном фосфолипидный экстракт из сердца быка или лошади с холестерином и лецитином, учитывая общность фосфолипидов с трепонемами. Реакцию учитывают через несколько минут по появлению хлопьев. Можно использовать реакцию коаггутинации с частицами угля или целлюлозы, нагруженными кардиолипином. Такой диагностикум прибавляют к исследуемой сыворотке крови и через 5-7 минут оценивают реакцию по наличию или отсутствию агглютинации.

Стандартная реакция Вассермана (РСК) ставится с кардиолипидным антигеном или со специфическим трепонемным антигеном.

Основное значение в постановке диагноза имеют *специфические реакции с трепонемами*, в которых определяют антитрепонемные антитела, в частности, *реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ)*.

Для РИБТ используют сыворотку больного, живые тканевые трепонемы и комплемент. Реакцию ставят в стерильных пробирках и через 20 часов инкубации в термостате оценивают в темном поле результаты по проценту обездвиженных трепонем. Если обездвижены более 50% трепонем, реакция положительная, 31-50% – слабоположительная, меньше 30% – отрицательная.

Непрямая реакция иммунофлюоресценции: на препарат с фиксированными трепонемами наносят сыворотку больного, антитела связываются, после инкубации и промывания добавляют антитела против человеческого иммуноглобулина, меченные ФИТЦ. При положительной реакции наблюдается свечение трепонем.

Используют также *РПГА с трепонемным эритроцитарным диагностикумом*. ИФА с трепонемным антигеном позволяет выявлять в крови антитела IgM и IgG. Наличие IgM-антител указывает на первичный, вторичный или врожденный сифилис у обследуемого. Они выявляются со 2-й недели после заражения. В процессе лечения они исчезают. IgG-антитела появляются в острый период заболевания и могут сохраняться до 20 лет и более.

Аллергологический метод – вводят внутрикожно аллерген *люетин*. Через 24-48 часов выявляют гиперемию и инфильтрацию у лиц с ПЧЗТ.

Легионеллезы

Иммунопатогенез. Легионеллы вызывают тяжелые пневмонии, реже – перитониты и поражения нервной системы.

Факультативные внутриклеточные паразиты имеют избирательный тропизм к легочной ткани, размножаются в альвеолярных макрофагах. Имеют видоспецифический О-антиген, по которому в реакции иммунной флюоресценции установлено 12 серогрупп. *L.pneumophila* относится к I серогруппе. Их *эндотоксин* и *экзотоксин* обладают цитотоксическим, гемолитическим (растворяют эритроциты морской свинки), некротическим действием. У *L. pneumophila* имеется два низкомолекулярных токсина: *цитотоксин* с молекулярной массой 1200 Да, угнетающий кислородный метаболизм лейкоцитов, и токсин (1300 Да), ингибирующий «дыхательный взрыв» в фагоцитах.

Взаимодействие легионелл с фагоцитирующей клеткой происходит в несколько этапов: контакт возбудителя с рецепторами ее поверхности; проникновение в фагоцит и включение механизмов, ингибирующих бактерицидное действие фагосомы; образование «репликативной вакуоли», внутриклеточное размножение возбудителя, приводящее фагоцит к гибели.

В паренхиме органов формируются абсцессы, они могут вскрываться, образуя каверны. Возможна диссеминация возбудителя с кровью в различные органы и ткани, что приводит к многообразным проявлениям заболевания: болезнь легионеров (тяжелая пневмония), понтиакская лихорадка (интоксикация без признаков пневмонии) и т.д.

Приобретенный иммунитет стойкий, типоспецифический, носит гуморальный, в меньшей степени клеточный характер.

Иммунодиагностика. Материал: плевральная жидкость, мокрота, кровь. Применяют РИФ, ВИЭФ для выявления антигена в исследуемом материале, ПЦР или метод ДНК-зондов, ИФА с моноклональными антителами.

В серологических методах исследуют парные сыворотки. Ставят РПГА, непрямую РИФ, ИФА. Диагностическим считается нарастание титра АТ в 4 раза или высокие титры антител 1:128 (и выше) при однократном исследовании на поздних стадиях болезни.

Боррелиозы и риккетсиозы

Эпидемический возвратный тиф – антропонозное, трансмиссивное заболевание с чередованием периодов лихорадки и апирексии, сопровождающееся увеличением печени и селезенки.

Источник инфекции – больной человек. Переносчики – вши.

Иммунопатогенез. Вши насыщают кровь больного человека в лихорадочном периоде. Боррелии, *Borrelia recurrentis*, накапливаются у вшей в гемолимфе. Через 4-12 дней они способны заражать человека. При укусе здорового человека возникает зуд. Человек при чесании места укуса раздавливает вошь и втирает содержимое гемолимфы в кожу. В инкубационный период – 7-8 дней, действуют факторы врожденного иммунитета и IgM-антитела, которых оказывается недостаточно. Боррелии захватываются лейкоцитами, размножаются и поступают в кровь. В крови они разрушаются антителами, выделяется эндотоксин (ЛПС), под его влиянием из макрофагов выделяется ИЛ-1 и другие цитокины, повышается температура, появляется головная боль. Повреждаются клетки ЦНС, кровеносной системы, паренхиматозные органы. Нарушается местное кровоснабжение в капиллярах внутренних органов, что приводит к развитию геморрагических инфарктов. Лихорадочный период продолжается 5-7 дней. Часть боррелий в тканях изменяют антигенную структуру и снова выходят в кровь. Возникает новый приступ лихорадки. Образующиеся новые антитела действуют как фактор селекции для боррелий: в организме сохраняются варианты боррелий, имеющие антигенные отличия, остальные лизируются. Постепенно межлихорадочный период удлиняется, а лихорадочный становится короче. Если в течение 25 дней лихорадка не повторяется, считают, что человек выздоровел.

Иммунитет гуморальный и клеточный, но нестойкий, не перекрестный с другими боррелиозами.

Иммунодиагностика. Готовят мазок крови и препарат «толстой капли крови» с целью выявления типичной морфологии возбудителя.

Для выявления антигенов в исследуемом материале используют РИФ, ИФА; генов боррелий в крови – полимеразную цепную реакцию.

Для выявления антител в крови используют ИФА или непрямую РИФ. Ранее применяли реакцию иммобилизации боррелий: через 18-20 часов после инкубации в сыворотке больного наступает обездвиживание боррелий. Если процент обездвиживания более 50%, реакция считается положительной.

Эндемический возвратный тиф – возбудители *Borrelia duttoni*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia persica*, *Borrelia hispanica*, *Borrelia parkeri* и другие – вызывают острое природно-очаговое трансмиссивное заболевание, протекающее в виде лихорадочных приступов, чередующихся с периодами нормальной температуры. Заболевание распространено в странах с жарким климатом.

Источник инфекции – грызуны; переносчики – клещи из рода *Ornithodoros*, у которых происходит трансвариальная передача инфекции, что обеспечивает ее эндемичность. У клещей после укуса больных грызунов в слюне накапливаются боррелии. При укусе здорового человека возбудитель выделяется со слюной. Больной втирает его в скарифицированную поверхность кожи. На месте укуса появляется очаг воспаления – розовое пятно, затем узелок с геморрагическим ободком, из него боррелии поступают в кровь.

Иммунитет гуморальный, стойкий. Чаще болеют приезжие, у местного населения прочный иммунитет за счет бытовой иммунизации.

Методы иммунодиагностики такие же, как предыдущего тифа.

Болезнь Лайма. *Borrelia burgdorferi*, а в России *B. afzelii* и *B. garinii* вызывают системную природно-очаговую трансмиссивную инфекцию, характеризующуюся эритемой, лихорадкой, поражением центральной и периферической нервной системы, суставов, сердца и крупных сосудов.

Иммунопатогенез. Антигены: липопротеиновые АГ наружной мембраны – OspA, OspB, OspC; белковые антигены p100, p18, фракция флагеллена p41i.

Источник и резервуар инфекции – мелкие и крупные грызуны, олени, птицы, кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот.

Путь передачи – трансмиссивный через укусы клещей *Ixodes scapularis*; в России и Беларуси – через укусы *I. ricinus* и *I. persulcatus*, у которых возможна трансвариальная передача возбудителя. Это обеспечивает эндемичность заболевания. Выражена сезонность, чаще люди болеют в мае-августе после посещения леса, дачи.

В месте укуса клеща боррелии проникают в кожу, где развивается пятно кольцевидной эритемы, которая постепенно увеличивается, достигая более 5 см в диаметре. Возбудитель попадает в кровь и разносится во внутренние органы, вызывает там очаги деструкции. Параллельно возбудители адсорбируются на клетках, взаимодействуют с мембранными гликолипидами поверхности нейроглии. Выражены аутоиммунные процессы и артриты, особенно у пациентов, имеющих HLA-DR2 и HLA-DR4 антигены.

I фаза длится от 7 до 30 дней после укуса клеща. Появляется эритема у входных ворот. В пораженной ткани много лимфоцитов, плазмочитов, развивается васкулит. Кожные проявления наблюдаются при инфицировании *B. afzelii*.

II фаза характеризуется менингитами, менингоэнцефалитами и кардиальными расстройствами, чаще при инфицировании *B. garinii*.

III фаза – артритическая. Поражаются суставы (*B. burgdorferi*).

Приобретенный иммунитет коррелирует с уровнем антител, неперекрестный с другими боррелиозами. В период инфицирования имеется относительная недостаточность врожденного иммунитета.

Иммунодиагностика. Выявляют антитела в непрямой РИФ или ИФА, начиная с 3-6 недели заболевания. До 4-6 недель находят антитела IgM, диагностический титр их 1:64, на 8-10 неделях определяют IgG, диагностический титр 1:128. В течение года после заболзания титр антител нарастает. IgM- и IgG-антитела к р41, OspC указывают на недавнее инфицирование, а антитела к р18, р100 – на давнее.

ПЦР выявляет в крови больных гены боррелий.

Иммунопрофилактика. По эпидпоказаниям применяют субъединичные, рекомбинантные и ДНК-вакцины на основе белков OspA и OspC.

Эпидемический сыпной тиф

Иммунопатогенез. *Риккетсии Провачека* (возбудители эпидемического сыпного тифа) размножаются в цитоплазме клеток, выделяют эндотоксин и термолабильный белок со свойствами экзотоксина. Белковые антигены – термолабильные, специфические, полисахаридный – общий для риккетсий музера и протей ох-19.

Увшей после насасывания крови больного человека риккетсии попадают в слизистую желудка и кишечника, размножаются в клетках, разрывают их и проникают в другие клетки. Через 4-5 дней в просвете кишечника накапливается много риккетсий. При укусе здорового человека вши выделяют на кожу содержимое кишечника. Человек расчесывает место укуса и втирает эти выделения вместе с риккетсиями в скарифицированную поверхность кожи и слизистых.

Первоначально риккетсии размножаются в месте первичного очага. Факторов врожденного иммунитета недостаточно для их элиминации. Затем они распространяются лимфогенно, поглощаются макрофагами (незавершенный фагоцитоз), развивается воспалительная реакция в лимфоузлах. От входных ворот возбудитель попадает в кровь, внутренние органы. Риккетсии адсорбируются на эндотелии сосудов, проникают в цитоплазму, вызывают цитолиз зараженных клеток. За 12-14 дней инкубационного периода в крови накапливается много риккетсий. Нарастает интоксикация, развивается эндовакулит. Поражение поверхностных сосудов проявляется аллергической *розеолезно-петехиальной сыпью*, эндовакулит мозговых сосудов – головными болями и тифоидным состоянием. Затем начинается период активации иммунных реакций, накапливаются антитела, начинается элиминация возбудителя. Часть риккетсий сохраняется в организме в неактивном состоянии в мононуклеарных фагоцитах. Они и обеспечивают рецидивный сыпной тиф (болезнь брилла-цинссера).

Иммунитет антимикробный, антитоксический, нестерильный.

Иммунодиагностика. Материал – кровь, сыворотка, трупный материал. Основной метод диагностики – серологический. Выявляют антитела в РСК (диагностический титр 1:160) РПГА, РИФ (непрямой), ИФА с растворимым антигеном риккетсий Провачека. Используют также реакцию непрямого гемолиза, результаты которой учитывают через 1,5-2 часа; эритроциты, на которых адсорбированы риккетсиозные антигены, при связывании антител и комплемента – лизируются.

Кожные пробы: выявляют ПЧЗТ с аллергеном риккетсий.

Иммунопрофилактика. Вводят по эпидпоказаниям живую комбинированную сыпнотифозную вакцину или вакцину из очищенных антигенов риккетсий Провачека.

Крысиный эндемический сыпной тиф – острый риккетсиоз с лихорадкой, головной болью и распространенной розеолезно-папулезной сыпью. Возбудитель – *R. typhi*.

Пути передачи: трансмиссивный, иногда алиментарный (через продукты, загрязненные выделениями грызунов). Заражение человека чаще осуществляется через укус крысиного клеща и втирания возбудителя с фекалиями в поврежденную кожу и слизистые.

Иммунитет – прочный, перекрестный с эпидемическим сыпным тифом.

Иммунодиагностика. РПГА, РСК, реакция агглютинации риккетсий, РИФ. Реакции ставят параллельно с риккетсиями Музера и Провачека. С гомологичным антигеном титр АТ выше в 3 и более раз.

Группа пневмотропных риккетсиозов включает одно заболевание – *Ку-лихорадку*, которую вызывает *Coxiella burnetii*.

Иммунопатогенез. Источники инфекции – грызуны, дикие и домашние животные. Пути передачи – *аэрогенный*, гораздо реже *алиментарный* (через молоко) и *трансмиссивный* через укусы иксодовых, аргасовых и гамазовых клещей.

В патогенезе выделяют несколько фаз:

- внедрение риккетсий без первичного аффекта у входных ворот;
- лимфогенная и гематогенная диссеминация риккетсий, сопровождается внедрением возбудителя в эндотелиальные клетки;
- размножение риккетсий в макрофагах и гистиоцитах, выход их в кровь. Развивается повторная риккетсиемия, токсинемия и появляются вторичные очаги инфекции во внутренних органах. Параллельно развивается ПЧЗТ.

Иммунодиагностика. Материал для исследования: кровь, сыворотка, биоптаты тканей.

Антитела в ИФА с 8-10 дня, РСК с 10-12 дня болезни. Диагностический титр АТ – 1:40 – острая форма болезни (АГ 2 фазы), 1:200 – хроническая форма (АГ 1 фазы). Также применяется РИФ для выявления АТ.

Кожная аллергическая проба строго специфична с 3-8 дня заболевания.

Иммунопрофилактика: используют живую вакцину из штамма М-44.

Хламидиозы и микоплазмозы

Хламидии – микроорганизмы со строгим внутриклеточным паразитизмом. Наибольшую роль в патологии человека из рода *Chlamydia* играет *C. trachomatis*, имеющая 15 сероваров. Серовары L-1, L-2, L-3 являются возбудителями *пахового лимфогранулематоза*; сероварианты А, Ва, В и С – возбудители *трахомы*. Остальные (от D до К) вызывают различные урогенитальные заболевания, пневмонию новорожденных, путь передачи – контактный.

Из рода *Chlamydophila* патогенными для людей являются *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. abortus*. *C. pneumoniae* имеет 4 сероварианта – ТWAR, AR, KA, CWZ. Они вызывают пневмонии, ОРВИ; изучается их участие в патогенезе атеросклероза, бронхиальной астмы, саркоидоза. Путь передачи инфекций – воздушно-капельный.

C. psittaci имеют восемь серовариантов. Они вызывают *орнитоз (пситтакоз)*. Путь передачи – воздушно-капельный. Источник инфекции: для орнитоза – голуби, для пситтакоза – попугаи.

Иммунопатогенез. Хламидии имеют уникальный двухфазный цикл развития: до проникновения в клетку хламидии инертны, это спороподобное состояние (*элементарные тельца*). Они обладают инфекционностью, т.е. могут заражать клетки. Элементарные тельца адгезируются на клетках-мишенях, а затем захватываются везикулами фагоцитов. В клетке везикулы с хламидиями двигаются в перинуклеарном пространстве и формируют включения внутри цитоплазмы. Элементарные тельца превращаются в большие метаболически активные неинфекционные *ретикулярные тельца*. Они оттесняют ядро клетки-хозяина к периферии. Сами располагаются около ядра и окружаются оболочкой клеточного происхождения «*хламидой*». Затем ретикулярное тельце делится, образуются дочерние формы, которые превращаются опять в элементарные тельца и выделяются из клетки.

Антигены: белковый термолабильный, находится в наружной мембране, проявляет свойства поринов. Он включает детерминанты, которые распознаются видо-, тип- и сероварспецифическими антителами; родоспецифический антиген (ЛПС) термостабилен и состоит из специфической и групповой детерминант.

Факторы патогенности: *эндотоксин* и *экзотоксин*, *термолабильные мембранные эффекторы*, которые связаны с типоспецифическими хламидийными антигенами и обеспечивают адгезию и тропизм к клеткам-мишеням. Выделяют *нейраминидазу*, которая разрушает сиаловую кислоту рецепторов, реагирующих с возбудителем, в результате увеличивается проницаемость тканей.

Трахома – хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением клеток конъюнктивы глаза и прилегающих тканей с образованием фолликулитов, рубцов, поражением нервных окончаний в конъюнктиве.

Хламидийные конъюнктивиты новорожденных развиваются как следствие заражения при физиологических родах от больной матери.

Урогенитальные хламидиозы. По клиническим проявлениям мало отличаются от поражения урогенитального тракта другими возбудителями. Часто приводят к трубному бесплодию.

Орнитоз (пситтакоз). В местах обитания человека основную опасность представляют голуби, утки, индейки. Чаще болеют работники птицеводческих хозяйств, где происходит заражение обслуживающего персонала.

Болезнь Рейтера. На фоне дефектов системы иммунитета одновременно развивается *триада симптомов* – уретрит, конъюнктивит, артрит.

Все хламидийные и хламидофильные инфекции сопровождаются иммунодефицитами, возможна персистенция возбудителя без инфекции.

Иммунодиагностика. Материал зависит от формы заболевания. При трахоме – соскоб конъюнктивы глаза, при орнитозе – мокрота, при урогенитальных поражениях – соскоб, отделяемое уретры, влагалища, моча. Приготавливают мазки из скарификатов пораженных тканей. Окрашивают по Романовскому-Гимзе и выявляют ретикулярные тельца сине-голубого цвета возле ядра, элементарные тельца обнаруживаются вне клетки, и они окрашиваются в розовый цвет.

Антигены возбудителя определяют в материале с помощью антител в РИФ, ИФА, ВИЭФ.

Антитела с помощью РСК, ИФА (IgM, IgA, IgG) определяют в парных сыворотках. IgM-антитела указывают на острую фазу болезни.

ПЦР – определение специфического участка ДНК или РНК генома возбудителя, а также методами рРНК-зондов, реже ДНК-зондов. Культуральный метод считается «*золотым стандартом*» диагностики хламидийной инфекции.

Микоплазмы

Микоплазмы характеризуется отсутствием ригидной клеточной стенки, имеют специальные гликолипопротеиновые структуры для взаимодействия с рецепторами мембран клеток макроорганизма.

Иммунопатогенез. Факторы патогенности: продукты обмена – ионы аммония; которые повышают чувствительность клеток к вирусам; ферменты агрессии и инвазии (нейраминидаза, нуклеаза, фосфатаза, пероксидаза, РНКаза, ДНКаза, тимидинкиназа, аминопептидаза), экзотоксин, обладающий гемолитическим, некротическим и нейрогенным действием; эндотоксин, оказывающий пирогенное действие.

M. pneumoniae обладают выраженным тропизмом к базальным мембранам мерцательного эпителия. Адгезия возбудителя приводит к продукции перекисей, и, следовательно, к цитотоксическому действию. Развиваются атипичные мелкоочаговые пневмонии с сухим кашлем, одышкой, потливостью. Возникают гемолитические анемии, артриты, энцефалиты, что связано с поликлональной активацией лимфоцитов антигенами микоплазм, появляется ПЧЗТ и аллергические реакции типа иммунокомплексных и цитотоксических.

Иммунитет после острой респираторной инфекции сохраняется в течение 5-10 лет, обеспечивается антителами, макрофагами и Т-лимфоцитами. После стертых форм инфекции иммунитет кратковременный и слабо выражен.

M. hominis и *M. genitalium* способны колонизировать эндометрий и плод, индуцировать выработку простагландинов и других метаболитов арахидоновой кислоты. Микоплазмоз в ранние сроки беременности приводит к ее прерыванию или задержке внутриутробного развития. В более поздние сроки беременности возможно инфицирование плода через систему кровообращения. Возникновение пороков развития плода связано с необратимыми поражениями хромосомного аппарата эмбриона.

Иммунитет нестойкий, гуморальный, в меньшей степени клеточный. Обеспечивается IgA, IgG и холодовыми IgM к поверхностным гликолипидам. В процессе заболевания развивается ПЧЗТ.

M. arthritidis может быть причиной воспаления синовиальных оболочек суставов, может персистировать в синовиальной жидкости и тканях пораженных суставов.

Иммунодиагностика. Материал: при пневмониях и ОРЗ исследуют мазки из носоглотки, мокроту, при поражении урогенитального тракта – мочу, отделяемое из уретры, влагалища, цервикального канала. Для выявления антигенов используют РИФ или ИФА.

Парные сыворотки исследуют в ИФА, РПГА с целью выявления увеличения титра антител в 3-4 раза за 3-8 недель. Наличие IgM-антител в ИФА указывает на текущую инфекцию, IgA-антител – текущую или хроническую инфекцию у пожилых, высокий уровень IgG при наличии обострения – на реинфекцию; небольшой уровень IgG без динамики 2 недели и при отсутствии IgA и IgM – на перенесенную раннее инфекцию, встречается у здоровых лиц.

При пневмонии выявление холодовых (4°C) IgM-геммагглютининов в титре 1:32 и более и их 4-кратное повышение через 7-14 суток указывает на ее микоплазменную этиологию.

ПЦР ставит со специфическими микоплазменными праймерами. Метод молекулярной гибридизации (ДНК-зондов) позволяет установить не только наличие микоплазм в исследуемом материале, но и определить их видовую принадлежность.

Вирусные инфекции

Респираторные инфекции

Грипп

Острое инфекционное заболевание, поражающее слизистые оболочки верхних дыхательных путей и сопровождающееся лихорадкой, головными болями, недомоганием.

Иммунопатогенез. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Сердцевинные антигены определяют роды вируса гриппа А, В, С. Поверхностные представлены гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Гемагглютинин – основной специфический антиген, который вызывает образование вируснейтрализующих антител и обеспечивает адсорбцию вируса на клетках, в том числе на эритроцитах человека и животных, поэтому вызывает их склеивание – гемагглютинацию. Нейраминидаза расщепляет нейраминовые кислоты клеточных мембран, участвует в освобождении вирусов из клетки, обладает токсичностью.

Характерной особенностью вирусов гриппа типа А является высокая изменчивость антигенов Н и N. Известно 13 антигенных подтипов по гемагглюнину (Н₁-Н₁₃) и 10 по нейраминидазе (N₁-N₁₀). Из них в состав вирусов гриппа человека типа А входит три гемагглютинина (Н₁-Н₃) и две нейраминидазы (N₁-N₂). В зависимости от их сочетания выделяют три подтипа вируса гриппа А человека Н₁N₁, Н₂N₂, Н₃N₂, Н₃N₁. Изменчивость поверхностных антигенов обусловлена двумя генетическими процессами – дрейфом и шифтом.

Вирусы типов В и С стабильны.

При отсутствии иммунитета к данному подтипу вирус репродуцируется в клетках цилиндрического эпителия дыхательных путей. Благодаря короткому циклу репродукции (6-8 часов) при попадании в дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 часов появляется 10^3 , а к концу суток 10^{27} вирионов. Поэтому инкубационный период заболевания – от 6-12 часов до суток. С места внедрения вируса быстро распространяется на слизистую оболочку глотки, гортани, трахеи, бронхов, при этом эпителий разрушается. Через эрозированную поверхность слизистой оболочки вирус попадает в кровь и повреждает эндотелиальные клетки кровеносных сосудов (капилляров), в результате повышается их проницаемость, что приводит к отеку мозга, легких, поражается вегетативная нервная система. В процесс вовлекаются все отделы воздухоносных путей, вплоть до альвеол, отмечаются кровоизлияния в легких, миокарде, паренхиматозных органах.

Под воздействием вируса гриппа активные формы O_2 , которые генерируют нейтрофилы, превращаются в высокотоксичные химические соединения (гипохлорид, сульфоксид и др.), обладающие мощным цитотоксическим действием на мембраны клеток. Утрата барьерных функций клеточных мембран является условием распространения вируса от клетки к клетке. Разрушается сурфактант, альвеолы деформируются, спадаются, заполняются трансудатом, что способствует развитию пневмонии.

Тяжесть процесса обусловлена дефектом иммунитета, особенно интерферонообразования, а также состоянием Т-клеточного иммунитета и неспецифической резистентности организма, вирулентностью вируса. Развитие активного иммунитета обычно запаздывает (антитела – с 7-8 дня болезни).

Частые бактериальные осложнения обусловлены разрушением эпителия и вирусной супрессией иммунитета. Вирус попадает в лимфатические узлы, повреждает лимфоциты, может развиваться вторичный иммунодефицит, который способствует возникновению бактериальных осложнений. Такой осложненный грипп формируется чаще у людей пожилого возраста, детей, ослабленных больных.

Наиболее частое осложнение гриппа – пневмония; в большинстве случаев она вызвана присоединением вторичной бактериальной инфекции за счет избыточной колонизации аутомикрофлоры зева и носоглотки.

После перенесенного заболевания формируется типоспецифический адаптивный иммунитет, который обеспечивается неспецифическими (интерферон и ЕК) и специфическими (антигсмагглютинины, антиинсйраминидазные АТ и секреторные антитела IgA) факторами защиты.

Пассивный естественный иммунитет сохраняется у детей после рождения в течение 6-8 месяцев. Активный иммунитет создается вакцинацией.

Иммунодиагностика. Материал для исследования – носоглоточный смыв (в первые 3-5 дней), в поздние сроки – сыворотка больного.

Экспресс-метод: используют РИФ для обнаружения вируса или его антигенов в материале. Для постановки РИФ готовят мазки-отпечатки, прикасаясь узким стеклом к нижним раковинам носовых ходов. За счет дегенерации клеток они остаются на стекле (пластами). На мазки наносят типоспецифические противогриппозные люминесцирующие сыворотки. В люминесцентном микроскопе в цитоплазме клеток выявляют свечение.

Антитела выявляют с помощью РТГА, РСК, ИФА, реакции преципитации в геле, реакции нейтрализации. Исследуют парные сыворотки больного с интервалом в 8-12 дней. Увеличение титра АТ во 2-й сыворотке в 4 и более раз расценивают как признак острой вирусной инфекции.

Этот метод используют для оценки коллективного иммунитета: если титры антител низкие, то прогнозируют возможную эпидемию.

Метод применяют также для отбора донорской плазмы с высоким титром антител с целью приготовления противогриппозного иммуноглобулина.

Иммунопрофилактика. Применяют живую гриппозную вакцину, содержащую в одной ампуле три варианта вируса гриппа А (H_1N_1), А (H_3N_2), В, а также инактивированные гриппозные вакцины.

Парагрипп

В семейство *Paramyxoviridae* включены 4 рода, включающие возбудителей, патогенных для человека: *Paramyxovirus* – (вирусы парагриппа 1 и 3 серотипов), *Rubulavirus* (вирусы парагриппа 2 и 4 типов и вирус эпидемического паротита), *Morbillivirus* – (вирус кори, подострого склерозирующего панэнцефалита, чумы крупного рогатого скота и собак), *Pneumovirus* – респираторно-синтициальный вирус (RS).

Иммунопатогенез. Репликация вирусов происходит в цитоплазме клеток хозяина, в результате чего образуются многоядерные клетки-симпласты.

На основании различий антигенной структуры Н, N, F и NP-белков выделяют четыре основных серотипа вирусов парагриппа человека (ВПГЧ).

У большей части взрослого населения обнаруживают сывороточные нейтрализующие антитела для всех типов ВПГЧ, у некоторых – секреторные IgA в концентрациях, предотвращающих первичную инфекцию.

При отсутствии иммунитета возбудитель репродуцируется в клетках эпителия верхних отделов дыхательных путей, проникает в кровь и вызывает вирусемию.

Вирусы парагриппа обладают тропизмом к эпителию гортани, поэтому ведущим признаком в клинической картине является отек голосовых связок, охриплость голоса, может возникнуть стенозирующий ларинготрахеит и бронхит.

Иммунитет – типоспецифический за счет секреторных IgA. Через 3-4 недели развивается ПЧЗТ. Несмотря на наличие вируснейтрализующих антител возможна реинфекция одним и тем же типом вируса.

Иммунодиагностика. Выявляют АГ вируса в мазках из слизи в клетках носовых ходов методами ИФА и прямой РИФ. Антитела определяют в РН, РИФ, ИФА, РТГА, РСК (исследуют парные сыворотки).

Аденовирусные инфекции

Группа острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которая характеризуется поражением аденовирусами эпителия миндалин и слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кишечника и симптомами интоксикации.

Семейство аденовирусов (Adenoviridae) включает около 90 сероваров. Наиболее часто встречаются серовары 3, 4, 7, 8, 14, 21.

По способности к поражению клеток аденовирусы разделяют на 6 групп (А-Г). Вирусы группы А вызывают трансформирующую инфекцию – появление опухолей у животных. Вирусы группы В (3,7,11,14,21) и группы Е (4) вызывают острые инфекции, группы С (1,2,5,6) индуцируют более легкие поражения, склонны к длительной персистенции в тканях аденоидов, миндалин, брыжеечных лимфатических узлов.

Пневмонии, бронхоолиты чаще вызывают 1, 2, 3, 5, 6, 7, 21 серовары; фарингоконъюнктивиты – 1, 2, 3, 4, 6, 7, 14; острые респираторные заболевания – 3, 4, 7; гастроэнтериты – 2, 3, 5, 40, 41; геморрагические циститы – 11, 21; менингоэнцефалиты – 2, 6, 7, 12, 32; генерализованные инфекции – 5, 34, 35, 39.

Иммунитет после инфекции типоспецифический за счет sIgA-антител. Повторные инфекции вызывают другие типы (серовары) вирусов.

Иммунодиагностика. Материал – смыв из носоглотки, отделяемое конъюнктивы.

Экспресс-метод: прямая РИФ с диагностическими антисыворотками против наиболее часто встречающихся сероваров.

Антитела определяют в парных сыворотках в РН, РСК, РТГА, ИФА.

Иммунопрофилактика. По показаниям применяют вакцину из инактивированных серотипов 3, 4, 7, 8.

Эпидемический паротит

Иммунопатогенез. При отсутствии иммунитета возбудитель репродуцируется в эпителии носоглотки, затем попадает в кровь и в период вирусемии заносится в различные органы – околоушные слюнные железы, яички или яичники, поджелудочную, щитовидную железы, головной мозг. Дети до 6 месяцев не болеют (естественный пассивный иммунитет), позже поствакцинный.

Иммунитет после перенесенного заболевания или вакцинации стойкий, пожизненный.

Иммунодиагностика. Материал – слюна, отделяемое носоглотки, моча (вирус можно выделить из мочи через 10 суток после начала заболевания), ликвор.

Антитела: исследуют парные сыворотки в РТГА, РСК, ИФА. Реакция положительна при 4-х кратном увеличении титра АТ.

Иммунопрофилактика проводится живой вакциной.

Корь

Иммунопатогенез. Восприимчивость к кори невакцинированных детей – 100%. Заболевание возникает в виде эпидемий, чаще в детских невакцинированных коллективах. Могут болеть и невакцинированные взрослые люди.

Вирус размножается в эпителии верхних дыхательных путей и регионарных лимфатических узлах, затем проникает в кровотоки. Вирусемия носит кратковременный характер и развивается на 3-5 сутки инкубационного периода. Возбудитель гематогенно разносится по всему организму. Разрушение инфицированных клеток приводит к высвобождению вируса и развитию второй волны вирусемии. Тропность возбудителя к эпителиальным клеткам приводит к вторичному инфицированию конъюнктивы, слизистых оболочек дыхательных путей и полости рта. Циркуляция вируса в крови и иммунные реакции обуславливают повреждение стенок сосудов, отек тканей, некротические изменения в органах.

Иммунитет после заболевания или вакцинации стойкий, пожизненный. Пассивный иммунитет у детей сохраняется до 6 месяцев (антитела матери IgG).

Иммунодиагностика. Материал для исследования – отделяемое из носоглотки, соскобы с кожи из участков сыпи, кровь, моча.

Экспресс диагностика основана на обнаружении специфического антигена методом РИФ, а также антител IgM в ИФА.

Антитела: ставят РН, РСК, РТГА с парными сыворотками.

Иммунопрофилактика проводится живой аттенуированной вакциной согласно календаря прививок, защитный титр антител 1:8-1:60.

Респираторно-синтициальная вирусная инфекция

Иммунопатогенез. Вирус реплицируется в эпителии дыхательных путей, вызывая гибель зараженных клеток. Это снижает уровень секреторных IgA-антител, что приводит к ринитам, бронхитам, бронхиолитам, пневмониям у детей младшего возраста. После выздоровления формируется нестойкий иммунитет, полностью зависящий от уровня секреторных антител.

Вирус вызывает ежегодные эпидемические инфекции дыхательных путей у новорожденных и у детей раннего возраста. Инфицирование происходит в течение первых 6 месяцев жизни.

Иммунодиагностика. Экспресс-метод – определение АГ вируса в носовом отделяемом и клетках слизистой оболочки с помощью ИФА, РИФ.

Антитела в сыворотке крови выявляют в ИФА, РСК и РН.

Иммунотерапия. Существует препарат антивирусного иммуноглобулина для лечения и профилактики инфекции у тяжелых больных после пересадки костного мозга.

Краснуха

Вирус краснухи относится к роду *Rubivirus*. Структура и химический состав такие же, как у всех тогавирусов.

Иммунопатогенез. Антигены: нуклеопротеин, связанный с капсидом, выявляют в РСК; наружный антиген суперкапсида выявляют в реакции гемагглютинации, ИФА.

Краснуха – высококонтагиозная инфекция, распространена повсеместно, чаще болеют невакцинированные дети 3-6 лет, но могут болеть и взрослые. Источником инфекции – больной человек и вирусоспособитель. Входными воротами для возбудителя является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. После заражения воздушно-капельным путем вирус попадает в лимфатические клетки шейных, затылочных, заушных лимфоузлов, в которых происходит первичная репродукция вируса. Далее вирус проникает в лимфу и кровь и разносится по организму.

Характерные симптомы болезни: повышение температуры тела, мелкопятнистая несливающаяся сыпь розового цвета (*ruber* – красный) по всему телу, которая возникает на неизменном фоне кожи; отмечается припухание заднешейных лимфатических узлов, могут быть боли в суставах, мышцах, энцефалиты.

Возможно внутриутробное заражение от матери плода, так как вирус обладает эмбриотоксическим действием. Он адсорбируется на клетках эмбриональной ткани и вызывает пороки развития и гибель плода.

Иммунитет после перенесенной инфекции или вакцинации – стойкий, пожизненный.

Иммунодиагностика. Материал – кровь, моча, слюна, испражнения, ликвор вносят в культуру клеток. Идентификацию проводят в РТГА, РСК, РН, ИФА.

Серологический диагноз: определение АТ-IgM в ИФА, РИА, РТГА в парных сыворотках больного.

Иммунопрофилактика. Для предупреждения заболевания разработана живая аттенуированная вакцина (из штаммов НР V77 или RA 27/3). Так как вакцинный штамм способен размножаться в организме, иммунизацию женщин детородного возраста следует проводить лишь при отсутствии беременности.

В Республике Беларусь вакцинация осуществляется живой вакциной тримовакс, в которой содержатся аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Детей вакцинируют в 12 месяцев.

Полиомиелит

Полиовирус представлен тремя серотипами, которые относятся к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*.

Иммунопатогенез. Вирусы адсорбируются на липопротеиновых рецепторах клетки, в которую они проникают путем виropексиса – вирус связывается с клеточной мембраной, образуется микровакуоль. Репродукция происходит в цитоплазме.

Вирус попадает в носоглотку (лимфоглоточное кольцо Пирогова), далее в лимфатический аппарат тонкого кишечника, а затем проникает в кровь. Из кровяного русла вирус может проникать в ЦНС, если нейтрализующие антитела не вырабатываются в количествах, достаточных для блокирования этого пути. В ЦНС вирус распространяется вдоль нервных волокон и в процессе внутриклеточного размножения может повредить или полностью разрушить нервные клетки, результатом чего может быть вялый паралич. Чаще поражаются клетки передних рогов спинного мозга, в тяжелых случаях вирус проникает в головной мозг. Нарушение функций периферических нервов и двигательной мускулатуры являются следствием размножения вируса в мотонейронах.

После заболевания остается стойкий иммунитет к соответствующему серотипу вируса. Пассивный иммунитет (после рождения) сохраняется в течение 4-5 недель жизни ребенка. Протективными свойствами обладают вируснейтрализующие антитела, которые появляются до развития параличей. Образование антител в ранние сроки инфекции является результатом размножения вируса в кишечном тракте и глубоких лимфатических структурах до внедрения его в нервную систему. Антитела, появившиеся в крови рано, могут предотвратить переход вируса в ЦНС, поэтому вакцинация способна защищать ЦНС, если проводится до появления неврологических симптомов.

Удаление миндалин и аденоидов (посттонзиллоэктомический синдром – вторичный иммунодефицит) понижает устойчивость к полиовирусной инфекции, так как после операции уровень секреторных антител в носоглотке падает.

Иммунодиагностика. Вирусологический метод – выделение вируса и его идентификация.

Для определения нарастания титра АТ в крови переболевших людей. Ставят ИФА, РСК, а также реакцию нейтрализации в культуре ткани с парными сыворотками, полученными в острой стадии болезни и в период реконвалесценции.

Иммунопрофилактика осуществляется живыми и убитыми вакцинами, согласно календаря прививок, благодаря которым достигнут значительный прогресс в борьбе с полиомиелитом. ВОЗ приняло решение о глобальной ликвидации полиомиелита после 2000 г.

Убитая вакцина получена американским ученым Солком в 1953 г. и содержит вирусы полиомиелита 1, 2, 3 типов, выращенные в почечной ткани обезьян. Она вызывает гуморальный иммунитет – образование IgG и IgM.

Пероральная живая вакцина типов 1, 2, 3, получена в 1956 г. Сейбиным из аттенуированных штаммов вируса полиомиелита, культивированных в культуре клеток почек африканских зеленых мартышек. Помимо IgG и IgM-антител она индуцирует образование секреторных IgA-антител в слизистой оболочке пищеварительного тракта, особенно тонкого кишечника, и тем самым препятствует циркуляции диких штаммов вируса полиомиелита.

Бешенство

Возбудитель относится к роду *Lyssavirus*.

Иммунопатогенез. Различают следующие варианты вируса бешенства: типичный, уличный вирус бешенства, который вызывает образование специфических включений в цитоплазме – телец Бабеша-Негри; вирус африканского собачьего бешенства; вирус американского бешенства летучих мышей; вирус дикования оленей, песцов, лис; фиксированный вирус бешенства (подвергнутый многократному пассивированию на лабораторных животных и не способный поражать периферические нервы).

В 1885 г. Л. Пастер экспериментально обосновал способ снижения вирулентности (аттенуации), он провел 133 пассажа дикого, уличного вируса бешенства через мозговую ткань кроликов и на 134 пассаже отметил изменение свойств исходного штамма – он утратил патогенность для собак и человека, инкубационный период сократился до 5 дней, не давал образование телец Бабеша-Негри, поэтому фиксированный вирус использовали в качестве вакцины.

Внутренний нуклеопротеин обуславливает групповую специфичность, выявляется в РСК, реакции преципитации в геле, иммунофлюоресценции. Гликопротеин внешней оболочки придает типовую специфичность, выявляется в реакции нейтрализации и РТГА.

Вирус передается при укусах и попадании слюны на поврежденные кожные покровы и слизистую оболочку.

Первичная репродукция происходит в клетках мышечной и соединительной ткани на месте укуса, а затем вирусные частицы достигают окончаний чувствительных периферических нервов и передвигаются по осевым цилиндрам и периневральным пространствам (до 3 мм в час), поражая нейроны спинного и головного мозга, в том числе нервные узлы некоторых железистых органов, особенно слюнных желез.

Происходит демиелинизация белого вещества, т.е. идет перестройка мозговой ткани в связи с изменением в ней количества миелина. Вирус репродуцируется в нейронах и в результате в цитоплазме появляются тельца Бабеша-Негри, которые содержат вирусные нуклеокапсиды. Особенно интенсивно поражаются нейроны аммонова рога продолговатого мозга, клетки Пуркинье мозжечка, что ведет к глубокому расстройству ЦНС.

Наиболее опасны укусы в лицо, голову, т.к. в этом случае наблюдается наиболее короткий инкубационный период (7-10 дней). При укусах в нижние конечности инкубационный период длится до 1,5 месяцев. В связи со способностью вируса бешенства персистировать в организме человека, оставаясь не выявленным иммунной системой, может происходить активация возбудителя под воздействием стрессовых факторов (хирургического вмешательства, электрического разряда и др.). Наряду с инкубационным периодом в несколько лет и затяжным клиническим течением (от 3 недель до нескольких месяцев), описаны случаи, когда длительность заболевания сокращалась до одного дня.

Продромальный период продолжается 2-4 дня. Основные симптомы в этой стадии заболевания: головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела, изменение кожной чувствительности у входных ворот.

Вследствие поражения нервной системы отмечаются слезотечение, расширение зрачков, потливость, обильное слюноотделение. У больного отмечается болезненность при глотании, появляется чувство страха, особенно при виде воды – водобоязнь (*hydrophobia*). Смерть наступает через 3-5 дней от начала заболевания от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Иммунодиагностика. Вирусоскопический метод (постмортальный), основан на обнаружении специфических ацидофильных включений телец Бабеша-Негри в цитоплазме клеток аммонова рога, продолговатого мозга, мозжечка. Готовят гистологические препараты и окрашивают по методу Манна.

Выявление вирусного антигена в пораженных тканях и в слонных железах проводят с помощью реакции иммунофлюоресценции, ИФА, генов – ПЦР.

Определение антител используют только для определения уровня иммунитета у людей и животных после вакцинации, ставят РН, ИФА, РИА.

Иммунопрофилактика. Применяется *инактивированная культуральная вакцина*, полученная в культуре клеток почек сирийского хомячка (на основе фикс-вируса бешенства) из штамма Внуково-32, инактивированная ультрафиолетовыми лучами. При вакцинации в организме синтезируются вируснейтрализующие антитела, которые обладают протективным действием до проникновения возбудителя в клетки ЦНС.

Разработаны вакцины, полученные методом генной инженерии.

При множественных укусах опасной локализации (голова, шея, верхние конечности) вводят параллельно с вакциной гетерологичный (лошадиный) либо донорский антирабический иммуноглобулин.

Лихорадки

Болезнь Коксаки и ЕСНО

Известно 30 серотипов Коксаки-вирусов, из них к группе Коксаки А относятся 1-24 серотипа, к В – 1-6 серотипы. Характерен полиорганный тропизм и они вызывают разнообразные по клинике заболевания:

а) герпангину – острую лихорадку с болями в животе, зеве и пузырьковыми высыпаниями на слизистой ротовой полости, иногда с ригидностью затылочных мышц;

б) эпидемическую миалгию – протекает с высокой температурой и коллющими мышечными болями в области грудной клетки и живота;

в) эпидемическую плевродинию – сопровождается лихорадкой, плевритами, болями приступами в области груди (болезнь Борнхольма);

г) асептический серозный менингит – острая лихорадка с менингеальными симптомами;

д) энцефаломиокардит новорожденных.

Иммунодиагностика: выделяют вирус из фекалий, смыва из носоглотки; выявляют нарастание титра антител в парных сыворотках больного в РН, РТГА, ИФА.

Вирусы ЕСНО (*enteric cytopathogenic human orphans*). Сродство к лимфоидной ткани – одна из характерных особенностей этих вирусов. После размножения вирусы проникают в лимфу, а затем в кровь, наступает вирусемия и генерализация инфекции. Дальнейшее развитие болезни зависит от свойств вируса, его тканевого тропизма и иммунного статуса организма. Многие серотипы способны поражать ЦНС, вызывая полиомиелитоподобные заболевания, асептический серозный менингит (серовары 2-9, 12, 14, 16, 21), желудочно-кишечные заболевания с синдромом диареи, респираторные заболевания (серовары 8-11, 20).

Диагностика проводится так же, как и при болезни Коксаки.

Иммунопрофилактика. По эпидпоказаниям применяют вакцины из наиболее патогенных энтеровирусов (Коксаки А-9, В-1, ЕСНО-6).

Лихорадка Денге

Вирус проникает в кровь после укуса комара, размножается в регионарных лимфатических узлах и эндотелии капилляров. Вирусемия сопровождается лихорадкой, явление капилляротоксикоза (из-за нарушения сосудистой проницаемости), сильными болями в мышцах и суставах, что вынуждает больного изменить походку (анг. *dandy* – франт). При повторном заражении возникает геморрагическая лихорадка, геморрагическая диарея, тошнота, рвота, геморрагическая сыпь на коже конечностей, ягодиц, спины.

Желтая лихорадка

После укуса комара рода *Culex* вирус проникает в кровь, а из нее в ЦНС (гипоталамус, ствол и шейный отдел спинного мозга) и паренхиматозные органы. Развивается геморрагический панкреатит, нарушается свертываемость крови, возникают некротические изменения в почках и печени, желтуха.

Желтая лихорадка входит в группу наиболее опасных инфекций. Известны зоонозная (джунглевая или дикий тип желтой лихорадки), при которой резервуаром инфекции являются приматы, передается комарами от обезьян, и антропонозная (городской тип), при которой резервуаром является человек,

передается домашними комарами от больных людей. Клинические проявления варьируемы: от бессимптомной инфекции до тяжелого менингоэнцефалита.

Иммунопрофилактика. Всем лицам, выезжающим в неблагополучные по желтой лихорадке регионы, вводят живую вакцину (штамм 17Д).

ВИЧ-инфекция

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает инфекционное заболевание, связанное с первичным поражением СИ и развитием тяжелого вторичного иммунодефицита, на фоне которого активируется условно-патогенная и непатогенная микрофлора. Заболевание имеет фазовое течение. Период выраженных клинических ВИЧ-инфекций, сопровождаемый тяжелым ИД, был неудачно назван синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), потому что, как уже указывалось, приобретенных ИД много. Вирус был открыт в 1983 г. Л. Монтанье во Франции и Р. Галло в США.

В мире имеется более 40 миллионов людей, инфицированных ВИЧ-вирусом, но не имеющих клинических проявлений болезни, что служит основой распространения инфекции. В России их более 600 тысяч; в Беларуси – выявлено около 6000, но вирусоносителей значительно больше. Хотя больных во много раз меньше, предполагается, что в мире от СПИД умерло около 20 млн людей.

Серотипы I и II ВИЧ относятся к семейству *Retroviridae*. Серотип ВИЧ-I распространен в Европе, России и Америке, а серотип ВИЧ II – в Бельгии, Португалии, Анголе и некоторых других странах.

Вирус – палочковидной или овальной (реже круглой) формы, диаметр его 100-140 нм; имеет двухслойную липидную оболочку, снаружи – гликопротеиды gp 120 и gp 41 в виде «пуговок» на ножке, проходящей через липидный слой (рис. 10.3). Эти гликопротеиды образуют структуру gp 160. Сердцевина вируса имеет форму корпуса, окруженного белковой оболочкой (р 24).

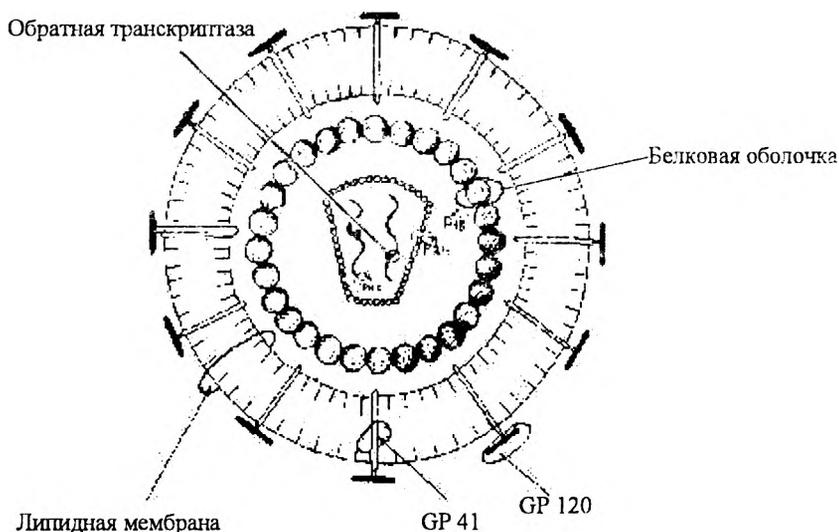


Рис. 10.3. Вирус иммунодефицита человека – ВИЧ

Геном ВИЧ (см. рис. 10.3) представлен двумя идентичными однонитчатыми РНК и содержит 3 структурных гена: *gag*, *env*, *pol*; три регуляторных гена: *reg*, *tat*, *hlf* и гены взаимодействия *vif*, *vpr*, *vpx*, *vru*, *vrg*. Ген *gag* кодирует внутренние белковые АГ оболочки вируса (р 13р, 17 и р24-25). Ген *env* (*envelope*) кодирует типоспецифические оболочечные гликопротеиды gp 120 и gp 41. Он очень изменчив и обуславливает многочисленные вариации gp 120, а в итоге высокое антигенное разнообразие вируса. Оно в 1000 раз выше, чем у вируса гриппа. Из-за высокой мутабельности генома вируса уже в тканях больного имеется до 10^6 геновариантов (квазивидов) вируса, причем много непатогенных, которые «экранируют» от иммунной реакции патогенные варианты.

Ген *pol* кодирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу – р66) – фермент, осуществляющий обратную транскрипцию – синтез ДНК по матрице РНК вируса. С помощью интегразы (р31) эта ДНК встраивается в клеточный геном и называется *провирусом*.

Жизненный цикл вируса состоит из 4 основных стадий:

- адсорбция и проникновение вируса в клетку;
- высвобождение вирусной РНК, синтез по ней однонитчатой, а потом двунитчатой ДНК провируса (обратная транскрипция) и интеграция провируса с помощью интегразы в геном клетки хо-

зияна; в таком состоянии геном вируса может передаваться неопределенно долго в клеточных поколениях, обуславливая длительное латентное течение инфекции;

- производство новых вирионов, когда запускается транскрипция генов провируса, синтез РНК, трансляция и формирование вирусных белков;
- сборка, созревание и высвобождение вновь образованных вирусов. Этот процесс происходит спорадически и только в некоторых зараженных клетках.

Источником инфекции служит вирусоноситель. Уже через 2 недели и раньше после заражения, когда еще в крови нет антител, он выделяет вирус во все биологические жидкости. В достаточной для заражения концентрации, вирус содержится в сыворотке крови, секретах половых органов, сперме, реж в слюне, моче, женском молоке. Механизм передачи требует обязательного попадания вируса в кровь или лимфу через микроповреждения слизистых оболочек половых путей, толстой кишки или кожи.

Пути передачи: половой, особенно при гомосексуальном контакте, парентеральный через инфицированные препараты крови, загрязненные медицинские инструменты и катетеры, а также – трансплацентарный, от зараженной матери к плоду. Возможна бытовая передача через зубные щетки, бритвы, иглы или татуировки. В соответствии с путями передачи различают группы риска: гомо- и бисексуалы, проститутки, наркоманы, больные гемофилией, дети больных родителей, больные, которым часто переливают кровь, а также медработники.

Пути передачи заболевания хорошо демонстрирует история первого больного, описанного в СССР (1986-1989 гг). Больной Х., работал переводчиком в Танзании, пассивный гомосексуалист, имел контакты в посольстве, затем с офицером – танзанийцем. Возникла длительная лихорадка, сыпь неясного генеза, отправлен в Москву, лечили (с условным диагнозом брюшной тиф?) в том числе парапроктит (пассивный гомосексуалист!). Уехал по месту жительства, имел сексуальные контакты с группой военнослужащих воинской части. Один из них в последующем заразил жену – оба были доноры, их кровью были заражены несколько человек взрослых и детей. Другие контактировавшие – разъехались по стране. Больной Х. умер в клинике через 2 года.

Вирус неустойчив в окружающей среде. Он погибает при температуре 56°C в течение 30 мин, чувствителен ко всем дезинфектантам, однако достаточно устойчив в зараженной крови к высушиванию. Кроме того, его инфекционная РНК при этих воздействиях не разрушается и потенциально (в определенных условиях) может быть инфекционной.

Культивируют ВИЧ в культурах лимфоцитов и моноцитов. Антигены лизатов вируса используют для получения диагностикумов.

Патогенез заболевания. Гликопротеин gp120 оболочки ВИЧ взаимодействует с белком-рецептором CD4, который имеется на поверхности Т-лимфоцитов хелперов-индукторов, а также на макрофагах, моноцитах, астроцитах, эндотелиоцитах, сперматозоидах. Дополнительно связываясь с рецепторами для хемокинов семейства CC и CXC, например, CCR5, вирус инфицирует преимущественно макрофаги, а с CXCR4 – Т-лимфоциты. Наличие мутаций гена CCR5 служит причиной медленного прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Образование синтиция между Т-хелперами и другими клетками ведет к глубокому подавлению СИ. Снижается соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Оно становится меньше 1,0 (0,5-0,005) при норме 1.4 - 2.0. Падает и абсолютное число Т-хелперов (при клинически развернутом СПИДе - менее 400 клеток/мл (норма - 800-1000 клеток/мл).

Активируются макрофаги, которые выделяют цитокины (ФНО α , ИЛ-1 и др.), вызывающие воспаление. CD8-лимфоциты изменяют фенотип: экспрессируют HLA-DR молекулы при отсутствии CD25 (рецептора к ИЛ-2), хотя на ранних стадиях инфекции они, как и CD4-киллеры, могут подавлять репликацию ВИЧ *in vitro*; в том числе выделяя хемокины, конкурирующие за рецепторы клеток, активацию В-клеток и гипергаммаглобулинемию образованием аутоантител. Возникшие вначале инфекции антитела, связываясь с вирусом, усиливают его проникновение в клетки, имеющие Fc-рецепторы для иммуноглобулинов.

Поражение иммунитета является причиной инфицирования условно-патогенными микроорганизмами: *Pneumocystis carinii*, *Herpes simplex*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans* и т.д.

В течении ВИЧ-инфекции можно видеть несколько стадий, постепенно переходящих одна в другую. Инкубационный период длится от 1 до 3 месяцев. Первичная реакция организма на внедрение ВИЧ обычно сопровождается появлением антител в период от 3-х недель до 3-х месяцев или позже. Период от заражения ВИЧ до развития СПИДа нередко составляет около 10 лет.

По реестру CDC различают три категории инфекции А, В, С.

Категория А включает три подгруппы:

1. *Острая инфекция* чаще всего встречается между 6-12 недель после инфицирования, но может появиться и через 1 неделю, через 8-12 месяцев и позднее. Наблюдается гриппо-мононуклеозоподобный синдром (лихорадка, моноцитоз, лимфоаденопатия, сыпи, ларингофарингит). Эта стадия может протекать в субклинической форме.
2. *Асимптомная инфекция (вирусоносительство)* характеризуется отсутствием каких-либо симптомов. Отнесение лиц к этой группе осуществляется на основании данных эпидемиологическо-

го анамнеза и лабораторных исследований. Доказательством служит наличие противовирусных антител.

3. *Персистирующая генерализованная лимфаденопатия* сопровождается выраженным множественным увеличением лимфатических узлов в течение трех и более месяцев у лиц с эпидемиологическими и лабораторными данными.

Категория В

СПИД-ассоциированный симптомокомплекс (пре-СПИД). Эта стадия характеризуется следующими признаками: потерей массы тела до 10% и более; необъяснимой лихорадкой (38,5°C), диареей, длящимися более 1 месяца; кандидозами (орофарингиальными, вагинальными), цервикальной дисплазией и раком, повторным или диссеминированным опоясывающим лишаем, повторными или стойкими вирусными, бактериальными (лиштериоз) инфекциями, тромбоцитопенией.

СПИД. Нарастают предыдущие различные «оппортунистические» инфекции и опухоли в результате развития глубокого иммунодефицита, истощения, что приводит к смерти через 5-10 лет. В ряде случаев заболевание развивается более быстро и уже через 2-3 года переходит в терминальную стадию. Наблюдаются: кандидозы бронхов, легких, пищевода, кокцидиомикоз, кишечный криптоспориоз, цитомегаловирусные инфекции, энцефалопатии, герпес бронхов, пищевода, гистоплазмоз, саркома Капоши, лимфомы, туберкулез легочной и внелегочной, пневмоцистные пневмонии, токсоплазмоз мозга.

Показания для обследования на ВИЧ-инфекцию

Больному объясняют необходимость такого обследования, а после установления диагноза дают обязательные рекомендации по предупреждению инфицирования половых партнеров.

Обследование на ВИЧ показано группам риска: наркоманам, гомосексуалистам, проституткам, больным гемофилией, стационарным больным с признаками инфекций, особенно туберкулеза, лицам, которым переливали кровь в 1970-1988 гг.

Обязательно обследуют доноров крови, спермы, костного мозга, органов для трансплантации; беременных; медработников, имеющих профессиональный риск.

Диагностика включает обычное клинико-лабораторное обследование и выявление оппортунистических инфекций и ИД.

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

Исследование обычно проводят в 2 этапа: на первом из них определяют АТ к вирусным белкам при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). На втором этапе положительные сыворотки исследуют методом иммуноблотинга, в котором выявляют антитела против индивидуальных антигенов вируса. При выявлении антител не менее, чем к трем антигенам (например к gp120/160, gp41 и p24) человека считают ВИЧ-инфицированным. Ускоренный метод – тест агглютинации латекса, покрытого антигенами ВИЧ.

Отсутствие антител не исключает инфицирование, поэтому применяют методы выявления антигенов: ловушечный ИФА, который выявляет антиген p24 (>15 пг/мл), вирусную РНК выявляют в полимеразной цепной реакции.

Для оценки тяжести и прогноза важны показатели СИ: лимфопения, CD4⁺Т-лимфопения, снижены соотношения T4/T8<1 и другие. По количеству CD4⁺Т-хелперов в 1 мкл крови (норма 600-1500) оценивают тяжесть и прогноз болезни: 1) >500; 2) 200-500; 3) <200.

ПЦР-диагностика и контроль течения заболевания включает определение РНК-вируса (чувствительность 400 копий в 1 мл) или ДНК-провируса (чувствительность 500 копий в 1 мл). Выявление высоких концентраций РНК-ВИЧ – неблагоприятный прогноз, ее снижение или исчезновение из крови – благоприятный.

Лечение ВИЧ-инфекции

Для лечения применяют препараты, способные замедлить репликацию ВИЧ-вируса, ингибиторы обратной транскриптазы. Это азидотимидин (АЗТ), зидовудин, тимазид, зерит, хивид, которые в организме превращаются в АЗТ-трифосфат и включаются вместо тимидинтрифосфата в вирусную ДНК, поэтому синтез дальнейшей цепи прекращается. Препараты увеличивают время выживания больных с далеко зашедшим СПИД приблизительно на год. В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции используется новый класс химиопрепаратов – ингибиторы вирусных протеаз. При комбинировании азидотимидина с ними (сахухавит, криксиван, инвираза, ротонавир, вирасепт, индинавит) прогрессирование болезни существенно замедляется. Вирус перестает обнаруживаться в биологических жидкостях, у больного восстанавливается система иммунитета. Однако все эти средства обладают выраженным побочным действием (развивается диарея, появляются признаки почечно-каменной болезни и т.д.). Для подавления сопутствующих инфекций применяют антибактериальные и противогрибковые препараты. Стоимость лечения одного больного по такой схеме превышает 20 тыс. долларов в год.

Принципы антиретровирусной терапии сформулированы Национальным институтом здоровья в 1997 г. (Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy for HIV Infection, National Institutes of Health, 1997).

1. Репликация ВИЧ — причина повреждения иммунной системы и развития СПИДа.

2. Концентрация вирусной РНК в плазме — показатель активности репликации вируса и скорости разрушения лимфоцитов CD4; уровень лимфоцитов CD4 — показатель тяжести иммунодефицита.

3. Антиретровирусная терапия определяется концентрацией вирусной РНК и уровнем лимфоцитов CD4.
4. Задача терапии — максимально возможное подавление репликации ВИЧ.
5. Лучший способ подавления репликации ВИЧ — комбинированная антиретровирусная терапия.
6. Все препараты применяются в полной дозе.
7. Любое изменение терапии означает ограничение ее возможностей в будущем.
8. При беременности дозы препаратов не снижают.
9. Принципы антиретровирусной терапии одинаковы для взрослых и детей.
10. На стадии первичных проявлений назначается комбинированная антиретровирусная терапия.
11. Заразными считаются все ВИЧ-инфицированные — в том числе с нулевой концентрацией вирусной РНК в плазме.

Антиретровирусные препараты. Имеются три группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. Эти препараты всегда используют в сочетании друг с другом.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы подавляют в синтез ДНК.

Азидотимидин, зидовудин: 300 мг внутрь каждые 12 ч или 1 мг/кг в/в каждые 4 ч. Угнетает кроветворение (макроцитарная анемия и нейтропения), вызывает диспепсию, бессонницу, головные боли, коричневое окрашивание ногтей и слизистой рта, поражения печени.

Диданозин: при весе менее 60 кг – 250 мг/сут внутрь, более 60 кг – 400 мг/сут внутрь (в 1 или 2 приема), таблетки разжевывают и запивают водой натощак. Вызывает панкреатит, периферическую нейропатию, диспепсию.

Зальцитабин: 0,75 мг каждые 8 ч натощак. Побочное действие: периферическая нейропатия, стоматит, язвы пищевода, панкреатит.

Ставудин: при весе менее 60 кг – 30 мг внутрь каждые 12 ч, более 60 кг — 40 мг каждые 12 ч. Побочное действие: периферическая нейропатия, панкреатит, поражение печени.

Ламивудин применяют в комбинации с зидовудином или ставудином: 150 мг внутрь каждые 12 ч. Побочное действие: диспепсия, периферическая нейропатия, угнетение кроветворения.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы можно использовать для профилактики поражения после контакта с ВИЧ-инфицированным, в максимальной дозе для полного уничтожения вируса.

Невирапин: 400 мг/сут внутрь. Побочное действие: сыпь, поэтому начинают с 200 мг/сут внутрь, затем дозу повышают.

Делавердин: 400 мг внутрь каждые 8 ч. Для всасывания необходима кислая среда, поэтому препарат нельзя принимать с антацидами. Побочные эффекты: сыпь и поражения желудочно-кишечного тракта.

Ингибиторы протеаз. Подавляют посттрансляционные модификации вирусных белков, их превращение в функционально-активные формы. Они замедляют метаболизм других препаратов.

Саквинавир: с жирной пищей по 600 мг внутрь 3 раза в сутки (капсулы), 1200 мг 3 раза в сутки (гель). Возможны тошнота, понос, головная боль.

Индинавир: 800 мг внутрь каждые 8 ч натощак, обильное питье (не меньше 1,5 л/сут). Побочное действие: камни в почках, повышение непрямого билирубина и аминотрансфераз, понос, утомляемость, сыпь и бессонница.

Ритонавир: 600 мг внутрь 2 раза в сутки с жирной пищей. Возможны: тошнота, рвота, боли в животе, понос, парестезия вокруг рта, гипертриглицеридемия.

Нелфинавир: 750 мг внутрь 3 раза в сутки. Возможен небольшой понос.

Лечение проводится пожизненно. Обычно применяют комбинацию двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин с ламивудином, зидовудин с диданозином, ставудин с ламивудином и ставудин с диданозином) и одного ингибитора протеазы (индинавир, нелфинавир или ритонавир). Иногда ингибитор протеазы заменяют ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы.

После начала или изменения лечения концентрацию вирусной РНК определяют каждые 4 нед, при нулевой концентрации определения, через каждые 3 мес.

Неэффективность констатируют, если после 4-6 нед лечения концентрация вирусной РНК снизилась менее чем в 10 раз; после 4-6 мес лечения концентрация вирусной РНК не достигла нуля; появление вирусной РНК после достижения нулевой концентрации; при снижении уровня лимфоцитов CD4; клиническом ухудшении.

Профилактика инфекционных осложнений ВИЧ

Пневмококковую вакцину применяют из-за высокого риска пневмококковой пневмонии и сепсиса. При уровне лимфоцитов CD4 выше 350 мкл⁻¹ вакцинация обычно успешна. Через 5 лет при необходимости проводят ревакцинацию.

Вакцина против гепатита В показана при отсутствии HBsAg и антител к HBsAg.

Пневмоцистная пневмония. При уровне лимфоцитов $CD4 < 200 \text{ мкл}^{-1}$, лихорадке неизвестного происхождения длительностью более 2 нед, кандидозном стоматите назначают тримето-прим/сульфаметаксазол (ТМП/СМК), по 160-800 мг/сут внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю. Если он противопоказан, назначают дапсон, по 50-100 мг внутрь 1 раз в сутки, или ингаляции пентамидина, по 300 мг 1 раз в месяц.

Туберкулез. При положительной туберкулиновой пробе (папула – 5 мм), недавнем контакте с больным туберкулезом: назначают изониазид, 300 мг/сут внутрь с пиридоксином, 50 мг/сут внутрь на 1 год. Иногда рифампицин – 600 мг/сут внутрь.

Токсоплазмоз. При наличии антител к токсоплазмам и уровне лимфоцитов $CD4 < 100 \text{ мкл}^{-1}$ назначают ТМП/СМК, 160/800 мг/сут внутрь. Можно – дапсон, 50 мг/сут внутрь и пириметамин, 50 мг внутрь 1 раз в неделю, фолинат кальция, 25 мг внутрь 1 раз в неделю.

Вирус varicella-zoster. Больным, ранее не болевшим ветряной оспой, и без антител к вирусу varicella-zoster, при контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем не позднее чем через 96 ч после контакта вводят иммуноглобулин против вируса varicella-zoster – 625 ед в/м. Лечение возникших инфекций проводится по общим правилам.

Профилактика ВИЧ – инфекции:

- Выявление ВИЧ-инфицированных лиц среди угрозасмых контингентов (лица, контактные с инфицированными, проститутки, наркоманы, подозрительные больные).
- Предупреждение инфицирования медицинского инструментария, лекарств, препаратов крови.
- Пропаганда знаний по предупреждению заражения ВИЧ при половых контактах (исключение случайных связей, применение средств индивидуальной защиты, презервативы).
- Предупреждение заражения медработников при контакте с больными и их биологическими жидкостями (кровь, секреты, экссудаты, моча и т.д.).

Сейчас предпринимаются попытки создать вакцины на основе белка gp120 и антиидиотипические вакцины на основе АТ против CD4, однако, по-прежнему, главными остаются неспецифические профилактические меры.

Герпесвирусные инфекции

Герпесвирусные инфекции 1 и 2 типа

Иммунопатогенез. На основе типоспецифических различий и ДНК-структуры различают вирус простого герпеса 1 (ВПГ 1) и ВПГ 2.

Герпесвирусные инфекции широко распространены, особенно лабиальный, генитальный и офтальмогерпес (70-80% населения – вирусоносители). К герпетической инфекции существует генетическая предрасположенность, часть людей – резистентны. Заболевание нередко носит семейный характер (родители-дети). Причем мать может быть резистентной, а дети заражаются от отца.

Первичная инфекция возникает при попадании возбудителя на слизистые оболочки, герпесвирусы не способны проникать через неповрежденную кожу, что обусловлено отсутствием специфических рецепторов на клетках ороговевающего эпителия. После проникновения в эпителий слизистых оболочек возбудитель активно размножается в ядрах клеток. Механизмы репликации аналогичны для ДНК-содержащих вирусов – возбудитель взаимодействует со специфическими рецепторами (для ВПГ он гомологичен фактору роста фибробластов), проникает в клетку и запускает литический продуктивный тип инфекции. Наблюдается очаговая дегенерация эпителия: клетки увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, появляются гигантские клетки с эозинофильными включениями. Эпидермис отслаивается, образуются пузырьки, которые лопаются, возникают изъязвления и местное воспаление, часто на губах и носогубных складках. При генитальном герпесе пузырьки с изъязвлениями возникают на слизистых оболочках половых органов и коже паховых зон. Вирус 1 типа обычно поражает слизистые губ и носа, а 2 типа – вызывает генитальный герпес, но оба вируса могут вызывать поражения той и другой локализации. Из первичного очага возбудитель проникает в чувствительные нервные ганглии: ВПГ-1 – в тройничный, а ВПГ-2 – в поясничные узлы. В них они персистируют. В клетках нервных ганглиев и некоторых других геном вирусов герпеса может находиться в интегрированном состоянии с геномом клетки в форме провируса неограниченно долго. Он служит источником рецидивов заболевания при ослаблении иммунитета. Вирусы находят в лейкоцитах и на их мембранах.

Рецидивы возникают у вирусоносителей после ослабления резистентности на фоне переохлаждения, менструации, при стрессовых воздействиях. Вирус из ганглиев по нервным стволам проникает в эпителий кожи и слизистых оболочек, снова возникают пузырьки и повреждение эпителия. Цикл репродукции вируса – 10 часов. Заболевание сопровождается вторичным иммунодефицитом.

При первичном инфицировании образуются IgM-антитела, при рецидивах – IgG и IgA. У инфицированных иммунитет является нестерильным и временным – при снижении иммунитета, особенно дефиците ЕК, наступает рецидив инфекции. Вирус герпеса сам индуцирует иммунодефицит, один из механизмов которого – индукция синтеза «неэффективных» IgG-антител, которые супрессируют иммунитет, подавляют ЕК. У людей, резистентных к инфекции, иммунитет осуществляется системой интерферонов,

ЕК и Т-киллерами, и sIgA-антителами. У 80-90% взрослых имеются IgG-антитела к ВПГ-1. При иммунодефиците, вызванном ВИЧ-инфекцией, часто наблюдается тяжелое течение герпетической инфекции.

Иммунодиагностика. Делают соскоб из пораженного участка эпителия, готовят мазок, окрашивают по Романовскому-Гимзе и обнаруживают многоядерные клетки с внутриклеточными включениями.

Экспресс-метод – РИФ с моноклональными антителами против вируса.

Определяют нарастание титра АТ в парных сыворотках в ИФА. При первичной инфекции характерно появление IgM. При рецидивах – IgG, IgA.

Реакция гибридизации и ПЦР применяется для молекулярно-генетической диагностики герпеса.

Иммунотерапия. Для профилактики рецидивов многократно вводят инактивированную вакцину.

Ветряная оспа

Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (род *Varicellovirus*, герпесвирус тип 3) вызывает 2 вида поражений – ветряную оспу (*varicella*) и опоясывающий лишай (*herpes zoster*).

Ветряная оспа – острая вирусная антропонозная инфекция, наиболее характерным признаком которой является специфическая сыпь. В 80% случаев болеют дети до 7 лет. Заразность очень велика для невакцинированных детей. Вирус обладает тропизмом к эпителию кожи. Первые симптомы – высыпания: сначала розовое пятно, потом возникает папула, которая переходит в везикулу, язвочку, корочку.

Иммунитет после инфекции или вакцинации стойкий, пожизненный.

Herpes zoster – опоясывающий лишай – эндогенная инфекция, возникает на фоне иммунодефицита при активации вируса, персистирующего в ганглиях задних корешков спинного мозга через много лет после перенесенной ветряной оспы. Вирус мигрирует по ходу межреберных нервов, появляются сильные боли и на 2-3 день везикулезная сыпь по ходу нервов (боковая поверхность кожи груди).

Иммунодиагностика. Серологический метод: в парных сыворотках определяют нарастание титра АТ в РСК, ИФА. При ветряной оспе выявляют IgM-антитела, а при опоясывающем лишае – IgG.

Иммунопрофилактика: ветряной оспы детям до года вводят вакцину. Контактным вводят нормальный донорский иммуноглобулин, содержащий антитела к вирусу.

Цитомегаловирусная инфекция

У 90-96% взрослых людей есть АТ к герпесвирусу тип 5 (цитомегаловирус). Это свидетельствует о том, что инфицирование широко распространено. При наличии АТ вирус может циркулировать в организме и инфицировать контактных лиц. Наблюдается гриппоподобное состояние. Генерализованная форма развивается у детей до 3 лет и у людей с иммунодефицитами. Протекает очень тяжело, с поражением легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени, ЦНС.

При инфицировании беременной в ранние сроки цитомегаловирусная инфекция приводит к гибели плода и самопроизвольному аборт; в более поздние сроки возникают уродства плода, отставание в развитии, слепота, поражение ЦНС.

Иммунодиагностика. Материал для исследования: моча, слюна, ликвор.

IgM- и IgG-антитела выявляют в ИФА. Обнаружение в сыворотке IgM-антител свидетельствует о свежей инфекции (опасно для беременных).

ПЦР – выявляют геном вируса.

Иммунопрофилактика. Вакцину применяют по показаниям, например, перед пересадкой органов.

Инфекции, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр (тип 4)

Вирус Эпштейна-Барр выявляют при многих видах лимфопролиферативной патологии. Он легко адгезируется на В-лимфоцитах, обладая сродством к CD21-молекуле (CR2-рецептор, связывающий С3d-компонент комплемента) и поэтому легко проникает в них и может персистировать без признаков инфекции. Имеет антигены EBV-EBNA, ядерный ранний – EBV-EA, капсидный – EBV-VCA.

Инфекционный мононуклеоз вызывается вирусом Эпштейна-Барр, характеризуется лихорадкой, поражением зева, лимфатических узлов, печени, селезенки и изменениями в крови.

В лимфатических узлах, миндалинах, селезенке происходит пролиферация ретикулярных и лимфоидных клеток с образованием крупных мононуклеаров, возникают очаги некроза. В печени образуются лимфоидные клеточные инфильтраты.

Главные признаки инфекционного мононуклеоза – лихорадка, поражение зева (ангина), увеличение лимфоузлов, печени, селезенки. В крови – лейкоцитоз с лимфоцитозом, бластоподобные мононуклеары с маркерами В-лимфоцитов, имеющими измененную морфологию из-за их поликлональной трансформации; увеличено количество CD8⁺-лимфоцитов.

Лимфома Беркитта представляет собой опухоль из трансформированных вирусом В-лимфоцитов. Вирус Эпштейна-Барр вызывает мутации в *c-myc*-протоонкогене В-лимфоцита, что в итоге подавляет апоптоз трансформированных клеток. В этих клетках содержится интегрированный геном вируса.

Назофарингиальная карцинома возникает из клеток эпителия, трансформированных вирусом, а у больных выявляются к нему антитела в высоком титре.

Этот вирус, возможно, – причина других лимфопролиферативных болезней, таких как лимфогранулематоз и иммунодефициты.

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий. Появляются специфические Т-киллеры, мишенью которых является вирусный антиген МА на поверхности В-лимфоцитов. Активируются естественные киллеры, увеличивается активность супрессоров, которые тормозят пролиферацию В-лимфоцитов. При выздоровлении появляются Т-клетки памяти, которые уничтожают зараженные вирусом В-лимфоциты. Синтезируются также вируснейтрализующие АТ. В крови больных появляются сначала IgM, затем IgG-антитела к антигенам вируса.

Иммунодиагностика. В крови выявляются атипичные мононуклеары – средние и крупные лимфоциты с широкой цитоплазмой (от 10 до 40%). Повышен титр антител к эритроцитам барана и других животных (реакция агглютинации Буннеля, титр выше 1:32).

IgM-антитела к капсидному антигену этого вируса выявляют методом иммунофлюоресценции. Их титр максимальный через 2 нед после начала заболевания. Наличие к нему IgG-антител указывает на ранее перенесенное заболевание.

Титр антител к ранним антигенам вируса Эпштейна-Барр становится максимальным через 2-3 нед после начала заболевания. Высокие уровни IgG к капсидному антигену отмечены при лимфоме Беркитт и карциноме носоглотки. Для выявления вирусной ДНК применяют ПЦР.

Инфекции, ассоциированные с герпесвирусами 6, 7, 8

Герпесвирусы 6, 7, 8 обладают лимфотропизмом и могут вызывать лимфопролиферативные заболевания. Типы 6 и 7 выделены из активированных Т-лимфоцитов. Тип 6 вызывает розеолезные сыпи и лихорадку у детей. Антитела к нему выявляются у 90% взрослых и детей.

Тип 8 ассоциирован с саркомой Капоши – смешанной опухолью, встречающейся у СПИД-больных.

Инфекции, вызываемые гепатотропными вирусами

Hepatitis A

Иммунопатогенез. Вирус гепатита А (имеет +РНК) с пищей, водой попадает в желудочно – кишечный тракт, где репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки и регионарных лимфатических узлах. Далее возбудитель проникает в кровь, где он обнаруживается в конце инкубационного периода и в первые дни заболевания.

Основная мишень вируса гепатита А – клетки печени, в цитоплазме которых происходит репродукция. Гепатоциты могут поражаться естественными киллерами, которые в активированном состоянии взаимодействуют с гепатоцитами, вызывая их разрушение. Активация ЕК происходит в результате их взаимодействия с интерфероном, индуцированным вирусом. Поражение гепатоцитов приводит к нарушению углеводного, белкового, пигментного обмена и сопровождается желтухой, повышением ферментов (альдолазы, аспаратаминотрансферазы).

Далее возбудитель с желчью попадает в просвет кишечника и выделяется с фекалиями, в которых отмечается высокая концентрация вируса в конце инкубационного периода и в первые дни болезни (до желтухи).

Иммунитет после заболевания пожизненный, обусловлен вируснейтрализующими секреторными антителами IgA и клетками иммунной памяти. IgM исчезает из сыворотки через 3-4 месяца после начала заболевания, а IgG сохраняется годами. 80% населения к 40 годам имеют АТ. Чаще болеют дети в возрасте до 14 лет.

Иммунодиагностика. Вирусные частицы в фекалиях выявляют методом иммуноэлектронной микроскопии, антигены в РИА, ИФА, гены в ПЦР.

Определяют IgM-антитела в сыворотке больного путем постановки ИФА. В течение 4-х недель – 4-х кратное увеличение титра антител.

Иммунопрофилактика. Применяют вакцину против гепатита А «Хаврикс», которая представляет собой стерильную суспензию, содержащую вирус гепатита А (штамм НМ 175), инактивированный формальдегидом и адсорбированный на гидроксиде алюминия. Вакцинный штамм вируса культивирован в диплоидных клетках человека MRS 5.

Иммунотерапия: используют иммуноглобулин.

Hepatitis B

Инфекционное заболевание человека, характеризуется избирательным поражением печени и вызывается гепадновирусом (семейство *Hepadnaviridae*, род *Orthohepadnavirus*).

Иммунопатогенез. Полный вирион состоит из внешней липид-гликопротеидной оболочки (суперкапсид), включающей белковые молекулы, несущие поверхностный антиген – *HBs Ag*. Суперкапсид HBV состоит из главного или основного S-белка, среднего M-белка и большого или длинного L-белка; имеется внутренний нуклеокапсид (ядро) диаметром 25-27 нм, фермент ДНК-полимераза и *HBc Ag*, который содержится в сердцевине вирионов. При протеолитическом гидролизе белка капсида образуется полипептид – *HBе Ag* – который отщепляется от *HBc Ag* при прохождении его через мембрану гепатоцитов и обнаруживается в крови.

В составе поверхностного *HBs Ag* имеется один общий антиген *a* и две пары взаимоисключающих детерминант *d/y* и *w/r*. Известны геномы HBV четырех основных субтипов, названные по сочетанию антигенных эпитопов *HBs Ag*: *adv*, *ayw*, *adr*, *ayr*. Антигены обеспечивают формирование общего перекрестного иммунитета ко всем субтипам вируса. Субтипы вируса имеют различное распространение в регионах мира. *HBs Ag*, его полипептидный фрагмент *preS₂*, играет важную роль в прикреплении вируса к гепатоцитам за счет связывания их с альбуминовым рецептором. Полипептид *preS₁* обладает иммуногенными свойствами и используется для приготовления вакцины. В зараженной клетке *HBs Ag* синтезируется в цитоплазме и участвует в сборке вирионов. Наряду с полными вирионами (частицами Дейна) в сыворотке инфицированных лиц присутствует свободный *HBs Ag* в виде сферических частиц диаметром 20-22 нм или волокнистых образований до 200 нм. Эти частицы не содержат вирусной ДНК и являются неинфекционными. Ядерный антиген *HBc Ag* в свободной форме локализован в ядре гепатоцитов и экспрессируется на поверхности зараженных гепатоцитов, на которых и может быть обнаружен, но не выявляется в сыворотке крови больного.

При попадании *HBc Ag* в кровь он трансформируется в *HBе Ag*, что свидетельствует о высокой инфекционной опасности больного.

HBx Ag имеет отношение к раковой трансформации гепатоцитов.

Репликация происходит в ядрах гепатоцитов. Она является весьма сложной и состоит из нескольких этапов. Первоначально ДНК-полимераза достраивает короткую (+)цепь ДНК до полной молекулы. Эта ДНК проникает в ядро клетки, где с нее синтезируется РНК-копия, получившая название *прегенама*. После этого вирусная ДНК-полимераза начинает строить на матрице РНК прегенома его ДНК-копию (обратная транскрипция). Прегеном одновременно разрушается. Эта ДНК может встраиваться в геном гепатоцита (интегративная инфекция). С вирусного генома транслируется информация для синтеза на рибосомах гепатоцитов *HBs Ag*, *HBе Ag*, капсидных белков, вирусспецифических ферментов. Наряду с вновь образованными вирусными частицами из инфицированной клетки высвобождаются также «пустые» вирусные частицы, содержащие *HBs Ag* и *HBе Ag*. При типичной острой форме гепатита В в крови появляются *HBs Ag*, *HBе Ag*, и антитела *IgM*, *IgG* анти-*HBc Ag*, анти-*HBе Ag* и анти-*HBs Ag*.

Вирус попадает в кровь, заносится в печень и фиксируется на гепатоцитах. Вирус не обладает цитопатогенным действием, поэтому патологический процесс в печени возникает не с момента внедрения возбудителя в гепатоциты, а только после распознавания иммунными клетками его антигенов на клеточной мембране, которые индуцируют появление аутоантител и Т-киллеров к клеткам печени. Поэтому развивающийся хронический гепатит и цирроз печени можно рассматривать как аутоиммунное заболевание.

При развитии иммунного ответа, представленные на мембране макрофагов вирусные антигены индуцируют гуморальный ответ, при котором образуются антитела *IgM* и *IgG*-классов к *HBs Ag*, *HBc Ag*, *HBе Ag*. Одновременно появляются антигенспецифические Т-киллеры, разрушающие гепатоциты, на месте которых развивается соединительная ткань, печень подвергается склерозу, функция ее нарушается.

Инкубационный период длится от 30 дней до 6 месяцев. Болезнь может протекать в латентной форме, выявляемой только лабораторными методами, в типичной желтушной форме и тяжелой («фульминантной») форме, заканчивающейся летально от печеночной недостаточности. На фоне увеличения сывороточных аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз у 30% взрослых больных развивается желтуха, которая сохраняется несколько недель, реже несколько месяцев. В разгар заболевания и до 8 недель после него определяются *HBs Ag* и *HBе Ag*. Почти одновременно начинается продукция АТ к *HBc Ag*.

Опасность представляет переход болезни в хроническую форму, который возможен у 15% взрослых больных и до 90% новорожденных от больных матерей. В свою очередь, хронический В-гепатит является фактором риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Иммунодиагностика. Комплексное определение антигенов вируса гепатита В и антител к ним позволяет поставить диагноз, определить стадию заболевания, оценить риск заражения и иммунный ответ. *HBsAg* выявляется в крови за 6 нед до появления симптомов заболевания и нередко *IgG*-антитела к *HBsAg* появляются в сыворотке через 2-26 нед после исчезновения *HBsAg* и свидетельствуют о выздоровлении. Антитела к *HBcAg* появляются в крови в острой стадии заболевания. *HBеAg* появляется в сыворотке обычно вслед за *HBsAg* в конце инкубационного периода или на ранней стадии заболевания и свидетельствует об остром гепатите. Его выявление в течение длительного времени указывает на хронический гепатит. Исчезновение *HBеAg* и появление антитела к нему указывает на выздоровление. Выявление в сыворотке больного и *HBsAg*, и *HBеAg* свидетельствует о высоком риске заражения при контакте с этим больным. Для диагностики применяют определение АГ и АТ в ИФА, РИА, генома в ПЦР:

- HBs АГ – основной маркер острой или хронической формы инфекции, а также вирусоносительства;
- ДНК HBV – непосредственный показатель инфицирования HBV, свидетельствует о репликации вируса;
- HBe АГ – маркер острой формы гепатита, кратковременно выявляемый в крови; его сохранение более 2 месяцев служит признаком развития хронического гепатита;
- IgM антитела анти-HBc – главный маркер острой формы заболевания;
- антитела анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe – маркеры завершения острой формы инфекции, указывающие на формирование иммунитета к HBV; наличие только IgG анти-HBs АГ может быть результатом предшествующей вакцинации или ранее перенесенной инфекции.

Иммунопрофилактика. Вакцины получены геноинженерным путем, содержат HBs антиген. По рекомендации ВОЗ прививки против гепатита В являются обязательными и должны проводиться детям на первом году жизни. Используют генноинженерную вакцину (например, «Engstix В»), в которой использован рекомбинантный клон дрожжей, содержащий ген HBs^s и вырабатывающий HBs АГ. Полный курс прививки состоит из 3 инъекций: 1 доза – сразу после рождения, 2 доза – через 1-2 месяца, 3 доза – до конца 1-го года жизни.

Вакцинировать необходимо также лиц, которые имеют повышенный риск инфекции: персонал медицинских учреждений, больных, которым проводилось переливание крови и др. Для экстренной пассивной иммунопрофилактики используют иммуноглобулин.

Вакцинация против гепатита В уменьшает риск развития гепатокарциномы.

Гепатит С

Гепатит С распространен среди наркоманов и среди лиц, получавших многочисленные переливания компонентов крови. Частота передачи HCV половым путем, а также от матери новорожденному ребенку значительно ниже, чем при гепатите В. У большинства людей, зараженных HCV, отмечается персистирующая вирусемия, в результате чего они длительное время служат источником инфекции.

До 40% гепатитов С заканчивается выздоровлением. Остальные формы течения гепатита С, особенно в сочетании с гепатитом В, приводят к хроническому гепатиту (до 60-70% от всех случаев хронического гепатита). В дальнейшем может развиваться цирроз печени (до 40% от всех случаев цирроза, страдает приблизительно 20% больных гепатитом С), и нередко возникает гепатокарцинома (до 60% от всех случаев рака печени, который может развиваться у 1-4% больных).

Через 2-6 недель после заражения HCV в крови обнаруживается вирусная РНК, а еще через 3-5 недель – анти-HCV антитела.

Иммунодиагностика: выявляют антитела к антигенам HCV в ИФА. Более ранней диагностикой является постановка ПЦР для определения РНК вируса в сыворотке крови.

Гепатит D

Дельта-вирус (HDV) – возбудитель гепатита, впервые был обнаружен в ядрах гепатоцитов у больных с хроническим гепатитом В.

Вирион содержит однонитевую, кольцевидную РНК. Он дефектен и неспособен к репликации в гепатоцитах. Для репродукции данного вируса необходимо участие вируса гепатита В. В составе вируса имеется два белка: поверхностный – HBs АГ, который кодируется геномом вируса гепатита В и внутренний белок, который кодируется геномом вируса дельта-гепатита. Внутренний белок – основной, фосфорилированный, обладает способностью взаимодействовать с РНК, что определяет его способность к формированию нуклеокапсида.

Для дельта-инфекции известны две формы заражения: коинфекция, при которой происходит одномоментное инфицирование HBV и HDV, и суперинфекция – заражение HDV носителя HBV. Наличие дельта-инфекции утяжеляет течение HBV-гепатита и ухудшает прогноз.

Иммунодиагностика. Определяют методами ИФА, РИА, ПЦР маркеры инфицирования HDV: антигена HDV, РНК HDV, IgM и IgG анти- HDV. Антиген HDV может быть выявлен как в печеночных клетках, так и в сыворотке крови. При коинфекции он впервые определяется на 4-7 день заболевания и сохраняется в течение 1-8 недель. При суперинфекции антиген в сыворотке крови выявляется кратковременно, чаще вообще не обнаруживается, хотя в гепатоцитах продолжается его синтез. При хронической форме инфекции в крови выявляются IgM и IgG анти-HDV и антиген HDV. Одновременно с обнаружением антигена HDV и некоторое время после его исчезновения выявляют РНК HDV.

IgM анти-HDV являются показателем активной репликации вируса. Для заболевания характерно повышение титров IgM анти- HDV. При хронической D-инфекции отсутствуют маркеры репликации HBV, но регистрируются тяжелые поражения печени, включая цирроз.

Гепатит E

Вирусный гепатит E (HEV-гепатит) вызывается (+)РНК вирусом из семейства *Caliciviridae*. HEV-гепатит широко распространен в странах с теплым климатом (Юго-Восточная и Центральная Азия,

Центральная Америка). В Европе гепатит E регистрируются редко, обычно среди лиц, прибывших из эндемичных районов.

После перенесенного заболевания остается стойкий, пожизненный иммунитет, который обусловлен вируснейтрализующими антителами и Т-клетками памяти.

Диагноз HEV-гепатита подтверждается выявлением в крови HEV РНК, а также анти-HEV IgM, которые появляются обычно на 10-12-й день болезни и сохраняются до 1-2 месяцев, а затем сменяются анти-HEV IgG.

Гепатит G

Вирус гепатита G (HGV) относится к семейству *Flaviviridae*, передается парентеральным и половым путем. Геном представлен однонитевой (-)РНК, не обладающей инфекционностью, белок капсида дефектный или не синтезируется, имеется липидная оболочка. Предполагают, что HGV для своего капсида использует белки неизвестных вирусов или клеточные белки.

Лабораторная диагностика: определение антител в ИФА, вирусспецифической РНК в ПЦР.

Гепатит TT

Вирус TT (Transfusion Transmitted Virus) имеет ДНК-геном, передается при переливании крови и ее компонентов. Используют ДНК-диагностику.

Прионные инфекции

Прионные инфекции (от англ. *proteinaceous infectious particles*) индуцируются инфекционными частицами белковой природы не имеют ДНК или РНК. У человека они способны вызывать ряд нейродегенеративных заболеваний (спонгиоформные или губчатые энцефалопатии).

Ген *PRP* в норме кодирует неизменный прионовый белок PrP^{Sc}. В организме начальные количества измененных патогенных прионовых белков PrP^{Sc} образуются либо при мутации в гене *PRP* (наследственные формы болезней), либо при заражении от больного организма (инфекционная форма заболеваний). Патогенный прионовый белок PrP^{Sc} вызывает конформационную перестройку нормальной клеточной его изоформы PrP^C. Процесс представляет собой цепную реакцию с вовлечением в нее все новых прионовых молекул. Прионы устойчивы к действию протеаз, 10% раствору формалина. Они проявляют способность к самоагрегации с образованием амилоидоподобных бляшек в тканях головного мозга. Это приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний.

Ген *PRP* присутствует не только у больных, но и у здоровых людей, он также найден у млекопитающих и птиц. Установлено, что не имеющие этого гена индивидуумы не заражаются прионами.

Болезни человека, вызываемые прионами: *болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ)*, которая существует в виде спорадической, смешанной и ятрогенной форм; *синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера*; *фатальная семейная инсомния* (бессонница), *болезнь куру*, а также *синдром Альперса* (прионовые поражения у новорожденных детей). Из этих болезней вследствие инфекционного процесса развивается только куру и ятрогенная форма болезни Крейтцфельда-Якоба, остальные являются наследственными болезнями. Инфекционные формы прионовых болезней передаются алиментарным путем и посредством медицинских манипуляций, включая трансплантацию органов и тканей.

Интерес к прионовым болезням увеличился вследствие эпидемии *трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатии коров* («*коровье бешенство*») в Англии, во время которого было зафиксировано около 30 спорадических случаев *нового варианта болезни Крейтцфельда-Якоба*, возникшего в молодом возрасте, что является нетипичным для данного заболевания; кроме того, гистологические исследования мозга умерших больных выявили изменения, характерные для спонгиоформной энцефалопатии коров. Возникло предположение о возможности заражения людей через продукты, полученные из этих животных. Кроме того прионовые заболевания стали обнаруживаться у животных (кошек, живущих в неволе обезьян и др.), для которых данная патология несвойственна. Это, по-видимому, также связано с кормлением животных зараженными продуктами.

Диагностика основана на внутримозговом заражении мышат-сосунков или хомяков, у которых медленно (до 150 дней) развивается специфическая картина заболевания. Проводится гистологическое исследование головного мозга погибших животных.

Неспецифическая профилактика: сжигание туш погибших животных.

Саркоидоз

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание, поражающее различные органы (легкие, кожу, печень, селезенку, глаза, кости кистей, стоп и др.) и сопровождающееся лимфоаденопатиями и образованием эпителиоидно-макрофагально-лимфоцитарных клеточных гранул без казеоза, но иногда с фибриноидным некрозом.

Предполагалась связь с другими гранулематозными заболеваниями – туберкулезом, иерсиниозом, некоторыми вирусными и бактериальными инфекциями. Гранулемы при саркоидозе сходны по строению с подобными при туберкулезе, микозах, других инфекционных и аллергических заболеваниях. На на-

чальном этапе образуется макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат, клетки которого выделяют цитокины и возникают эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки. По его периферии находятся лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. Очевидно влияние неизвестного активирующего антигенного стимула инфекционного и/или неинфекционного происхождения.

При саркоидозе легких отмечается сухой кашель, одышка, утомляемость, лихорадка, артралгии, узловатая эритема, лимфоаденопатии (бронхопупулмональные и трахеальные лимфоузлы), гепатомегалия, спленомегалия. Течение может быть острым и хроническим. Поражение кожи – саркоид Бека протекает с образованием гранулем субэпителиально в виде диффузных, мелкоузловых или крупноузловых образований.

При саркоидозе отмечается нарушение иммунного статуса: снижение уровня лимфоцитов и CD3 Т-лимфоцитов, CD4⁺, CD25⁺-лимфоцитов, повышение уровня иммуноглобулинов. При саркоидозе легких в бронхоальвеолярной жидкости увеличено количество клеток и CD4⁺ Т-лимфоцитов.

У больных положительна кожная проба Квейма. Экстракт пораженного саркоидозом лимфоузла (антиген) или селезенки вводят внутрикожно по 0,15-1,2 мл и через 2-4 недели эти участки кожи иссекают и находят гистологически гранулемы, похожие на саркоидозные. У 1/3 больных туберкулезом реакция тоже положительна. Учитывая возможность «переноса» антигена и длительный срок формирования гранулем (по типу медленной инфекции), можно предполагать инфекционную природу саркоидоза.

Диагностика включает клеточно-лабораторное обследование в плане исключения других заболеваний, рентгено- и томографию легких и средостения, биопсию лимфоузлов и кожных образований.

Лечение. При 1-й стадии возможно самоизлечение. Во 2-й стадии саркоидоза рекомендуют назначать кортикостероиды (10-15 мг/сутки перорально), хотя есть мнение, что они стимулируют фиброз легких. Дополнительно применяют пеницилламин (купренил) по 150 мг/сутки 6-12 месяцев.

Паразитарные инфекции

Трихомониазы

T. tenax (T. longata) – обитают в ротовой полости, выделяются из зубных камней и кариозных зубов; *T. hominis* – обитают в толстой кишке, в больших количествах их обнаруживают при диспепсиях. Патогенные представители – *T. vaginalis* поражают различные отделы мочеполовой системы. Трихомонады выделяют из влагалища и уретры женщин, из предстательной железы и мочеиспускательного канала мужчин.

Попадая в уретру, трихомонады фиксируются на клетках плоского эпителия слизистой оболочки, проникают в железы мочеиспускательного канала и лакуны. При этом либо развивается воспаление, либо не происходит никаких изменений. Умеренная воспалительная реакция развивается при наличии большого количества возбудителя.

У больных или переболевших трихомониазом выявляют сывороточные и секреторные антитела, которые не способны обеспечить иммунитет.

У женщин *T. vaginalis* вызывает острый или подострый вагинит, симптомы которого угасают при переходе кислого pH влагалища в щелочной (неблагоприятный для трихомонад), что наблюдается при менструациях и беременности. Характерны зуд, жжение, дизурические расстройства, боли при половых актах. В остром периоде могут быть серозно-гнойные выделения. У мужчин симптомы обычно стерты, что связано с удалением трихомонад при мочеиспускании. При длительном трихомониазе развивается хронический простатит.

Применяют микроскопию нативных препаратов и мазков, окрашенных метиленовым синим или по Романовскому-Гимзе.

Гиардиоз (лямблиоз)

Паразитарная инфекция, протекающая в виде дисфункций кишечника или латентного паразитоносительства. Иммунитет не развивается.

При попадании в организм около 10 цист гиардии быстро размножаются в верхних отделах тонкой кишки (на 1 см² слизистой оболочки кишки могут находиться более 1 млн гиардий). Инфицированные люди с фекалиями выделяют огромное количество паразитов (до 18 млрд цист в сутки). Вегетативные формы гиардий существуют только на поверхности слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки.

Нарушения всасывания (синдром малабсорбции) приводит к диарее, снижению аппетита, усталости, апатии, отекам, снижению массы тела, иногда могут быть парестезии, кровотечения, мышечные подергивания, боли в правом подреберье.

При микроскопии фекалий выявляют цисты, а при диарее в свежих фекалиях можно обнаружить и трофозоиты.

Лейшманиозы

В организме переносчиков (москиты родов *Phlebotomus* и *Lutzomyia*) амастиготы, попавшие с кровью от больных людей или животных, в первые же сутки превращаются в промастиготы, делятся и через неделю скапливаются в глотке москита. При укусе человека или животного возбудитель проникает в клетки кожи или внутренних органов, где промастиготы превращаются в амастиготы. В диссеминации возбудителя по организму определенная роль принадлежит фагоцитам.

Кожный лейшманиоз Старого Света (пендинская язва, багдадский или восточный фурункул). Выделяют антропонозный или городской лейшманиоз (возбудитель *L.tropica major*) и зоонозный или пустынный лейшманиоз (возбудители *L.tropica* и *L.aethiopica*).

Инкубационный период – 1-12 месяцев. Наблюдаются лихорадка, диарея, отеки, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. На коже головы и лица появляются серые пятна (кала-азар – черная лихорадка). Для большинства случаев характерна анемия с кровоизлияниями. Заболевание протекает очень тяжело, возможны смертельные исходы.

После перенесенного заболевания развивается иммунитет.

Используют микроскопический метод. Материал для исследования: соскобы папул и краев язв, биоптаты костного мозга, селезенки, печени и лимфатических узлов. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, выявляют лейшманию.

Малярия

Иммунопатогенез. Инкубационный период при малярии зависит от вида возбудителя и продолжается от 8 до 25 дней. Типичны приступы лихорадки, нарушение кровообращения и анемия. Наиболее тяжелое течение характерно для тропической малярии. Интервалы между приступами лихорадки зависят от биологического цикла паразита. Цикл начинается остро, температура тела повышается до 40-41,7⁰С, затем несколько часов резко снижается до 35-36⁰С. В развитии лихорадки играют роль ИЛ-1 и α -фактор некроза опухолей макрофагов, которые активируются при фагоцитозе остатков эритроцитов.

Развитие гуморального и клеточного механизмов иммунного ответа индуцируется проникновением плазмодиев в кровь. Так как заболевание носит циклический и длительный характер, уровень иммунного ответа постоянно нарастает. Вследствие этого симптомы заболевания постепенно убывают, развивается непродолжительный иммунитет, который переходит в толерантность с возможностью реинфекции.

Отмечены случаи абсолютной резистентности к малярии, обусловленные иммунными и генетическими механизмами, передающимися по наследству. Многие представители негроидной расы обладают естественной резистентностью к малярии из-за отсутствия эритроцитарных антигенов группы *Duffy*. Паразиты не могут использовать глюкозо-монофосфатный шунт в качестве источника энергии и при таких условиях не развиваются в эритроцитах, поэтому лица с врожденным дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы обладают естественной резистентностью к малярии. К заражению резистентны люди с серповидноклеточной анемией, т.к. в измененных эритроцитах паразиты не могут размножаться.

Основным методом является микроскопический с окраской мазков или толстой капли крови по Романовскому-Гимзе.

Для выявления АГ в мазках применяют РИФ, ИФА в регионах по эпидемиологическим показаниям.

Иммунопрофилактика – разрабатываются вакцины.

Токсоплазмоз

Toxoplasma gondii – внутриклеточный паразит, вызывает хроническую паразитарную инфекцию с поражением нервной системы, мышц и миокарда, увеличением печени и селезенки.

Иммунопатогенез. Жизненный цикл токсоплазм включает стадии полового и бесполого размножения. Половое размножение происходит в организме основных хозяев (кошки и других представителей семейства кошачьих). Кошки заражаются при поедании грызунов, содержащих ооцисты, из которых образуются спорозоиты, которые проникают в клетки кишечника, где превращаются в трофозоиты, которые проходят цикл шизогонии (бесполое размножение) и образуют мерозоиты. Бесполой цикл развития происходит в организме промежуточных хозяев – человека, животных, птиц. Заражение человека происходит алиментарным путем (при употреблении сырых и полусырых мясных продуктов, немытых овощей и фруктов) и трансплацентарно от беременных к плоду. Из проникших в организм ооцист выходят спорозоиты, которые поглощаются макрофагами, но фагоцитоз носит незавершенный характер. Спорозоиты распространяются по лимфатическим сосудам. В цитоплазме макрофагов начинается первый этап шизогонии, образуются тахизоиты. Макрофаги погибают и тахизоиты проникают в любые клетки организма. В пораженных клетках скапливаются псевдоооцисты, которые лизируют их и выходят во внеклеточное пространство, где они разрушаются антителами. Однако часть внутриклеточных паразитов сохраняется и поддерживает инфекцию. Смена фаз внутри- и внеклеточного циклов размножения не создает стойкого иммунитета, хотя сменяются IgM, IgG-антитела и иммун-

ные CD8Т-клетки.

Токсоплазмоз в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако развивается сенсibilизация к антигенам паразита и аллергические реакции: лимфаденопатия, лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия. В тяжелых случаях наблюдаются менингоэнцефалит, эндокардит, пневмония и др. У лиц с иммунодефицитами заболевание носит тяжелый характер и приводит к летальному исходу (например, при СПИД).

При заражении беременных женщин (что особенно опасно в первые 3 месяца беременности) возбудитель через плаценту проникает в плод. В результате могут быть выкидыши.

Иммунодиагностика. Используют микроскопический, биологический и серологический методы. Выявляют АТ с помощью РСК, РПГА, латекс-агглютинации, непрямой РИФ, ИФА, РИФ. При врожденном токсоплазмозе определяют IgM, т.к. они не проходят через плаценту и их наличие у новорожденного свидетельствует об инфицированности. Диагностический титр антител IgM – 1:80, IgG – 1:1000 и выше. Кожная аллергическая проба с токсоплазмином – положительна с 4 недели заболевания и сохраняется много лет.

Лечение. Применяют пириметамин (хлоридин), спиромицин; вакцинацию токсоплазмином внутривенно.

Амебиоз

Entamoeba histolytica, вызывает амебную дизентерию (амебиоз) – заболевание, напоминающее дизентерию, с частым жидким стулом, иногда с примесью слизи и крови, болями в животе, тенезмами, лихорадкой.

Имунопатогенез. Вирулентные штаммы *E.histolytica* проникают в подслизистую оболочку слепой и ободочной кишок, выделяют некротоксин, который разрушает эпителий кишечника и вызывает некроз тканей. Амёбы выделяют ферменты, которые также играют роль в инвазии. Проникая в кровеносные и лимфатические капилляры, амёбы вызывают образование серозно-фибринозного экссудата в подслизистой и ишемию отдельных участков кишечника с развитием некроза. В результате образуются кратерообразные язвы, которые могут вторично инфицироваться кишечными бактериями.

Иммунодиагностика. При микроскопии испражнений обнаруживают цисты *E.histolytica*, окрашенные раствором Люголя. Высокие титры АТ выявляют у 90% больных с внекишечными поражениями. Используют РПГА, РИФ, ИФА. У бессимптомных носителей АТ обычно не обнаруживают.

Аскаридоз

Аскариды (*Ascaris lumbricoides*) паразитируют в тонком кишечнике, выделяют токсины и антигены, вызывающие аллергизацию, боли в животе, неустойчивый стул, тошноту, иногда непроходимость протоков кишечника. Из яиц появляются личинки (1,5-2 мм), которые мигрируют в различные органы и ткани, их антигены вызывают аллергические высыпания, эозинофилию, аллергические альвеолиты.

Для диагностики используют методы выявления яиц аскарид в кале, однако они могут отсутствовать при паразитировании одних самцов. Полезно выявление антител методом ИФА.

Трихинеллез

Трихинеллы (*Trichinella spiralis*) паразитируют в тонком кишечнике млекопитающих, в личиночной стадии – в мышечной ткани. Человек заражается при употреблении зараженного мяса животных. Заболевание сопровождается токсико-аллергическими реакциями, лихорадкой, отеками, поражением нервной системы. После иммунизации животных (крыс и др.) живыми или убитыми трихинеллами у них возникал иммунитет к повторному заражению. резистентность не влияла на развитие взрослых особей в кишечнике, но они быстро элиминировались. Введение иммунной сыворотки ускорило этот процесс.

Иммунодиагностика: используют ИФА и другие методы выявления антител к антигенам личинок.

Токсокароз

Инфицированность людей составляет 10-30%. Она выше у детей, контактирующих с уличными кошками и собаками. Нематоды рода *Toxocara* паразитируют лишь в виде личинок (0,3-0,4 мм), вылупившихся из яиц, которые попадают перорально через контаминированные ими руки, а также с пищей и водой. Личинки мигрируют по лимфатическим и кровеносным сосудам и оседают в ЦНС, печени, легких, мышцах, почках, где остаются жизнеспособными в течение многих лет и продуцируют антигены, которые вызывают аллергические реакции немедленного и замедленного типов с формированием в тканях эозинофильных гранулем. Возникают лихорадка, кожные высыпания, эозинофильные инфильтраты и альвеолиты в легких с бронхоспазмом и хрипами, гепатоспленомегалия, под кожей ладоней и ступней находят узелковые инфильтраты, возможен абдоминальный синдром с болями и диареей, поражения ЦНС с нарушением сна, парезами, параличами, панкреатиты, миокардиты, поражения глаз.

Иммунодиагностика. Характерна высокая эозинофилия (до 90%), титры антител в ИФА к экс-

креторно-секреторным антигенам 1:200 – 1:400 указывают на носительство, а 1:800 и выше – на болезнь. Возможно выявление антител разных изотипов IgM, IgG, IgE и клеточной сенсибилизации. Лечение - антигельминтные препараты (вермокс, дитрозин и др.).

Микозы

Дерматофитии

Иммунопатогенез. Отличительным свойством патогенных для человека дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* и *Microsporum canis*) является кератинофилия – способность разрушать и утилизировать кератин. Для этого дерматофиты используют особые ферменты – кератиназы. Антропофильные виды способны перерабатывать только человеческий кератин, а зоофильные – и разных животных. Используя направленный рост гиф и кератиназы, грибы прорастают в роговой слой эпидермиса, роговые структуры волос и ногтей.

Дерматофитии, вызванные зоофильными видами, сопровождаются более выраженными воспалительными реакциями. Среди инфекций, обусловленных антропофильными видами (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*), характерны аллергические компоненты (трихофитиды). Наиболее частый возбудитель дерматофитий *T. rubrum*, по-видимому, обладает меньшими антигенными свойствами и поэтому вызывает инфекции хронического течения со слабо выраженными воспалительными явлениями.

Защитные факторы макроорганизма – ненасыщенный трансферрин плазмы, комплемент, опсонизирующие антитела и фагоцитоз нейтрофилами, препятствуют вовлечению глубоких тканей. Поэтому дерматофиты, за редкими исключениями, никогда не проникают далее базальной мембраны эпидермиса.

Иммунодиагностика. Патологический материал: чешуйки кожи, волосы, фрагменты ногтевой пластинки, перед микроскопированием подвергают «просветлению», т.е. обработке раствором щелочи. Это позволяет растворить роговые структуры и оставить в поле зрения только массы гриба. Для быстрой диагностики микроспории используется также люминесцентная лампа Вуда, в лучах которой элементы гриба в очагах микроспории дают светло-зеленое свечение.

Для оценки сенсибилизации макроорганизма к антигенам распространенных дерматофитов используются внутрикожные пробы с трихофитином.

Антитела выявляют в ИФА.

Разноцветный лишай

Разноцветный лишай вызывает дрожжевой гриб из отдела *Basidiomycota* – *Malassezia furfur* (син. *Pityrosporum orbiculare*). *M. furfur* поражает самые верхние части эпидермиса, как правило не вызывая воспалительной реакции.

Гистоплазмоз

Возбудитель – *Histoplasma capsulatum* (отдел *Ascomycota*).

Иммунопатогенез. Патогенность *H. capsulatum* во многом обуславливается способностью возбудителя противостоять лизису при фагоцитозе и размножаться внутри макрофагов. Дрожжевая форма *H. capsulatum* термотолерантна и обладает способностью изменять кислотность внутренней среды фагоцита, что позволяет ей выжить. Одним из факторов патогенности является альфа-1,3-глюкан клеточной стенки.

Иммунодиагностика. В диагностике гистоплазмоза используется кожный тест с гистоплазмином (гликопротеиновый антиген). Для выявления антител применяются тесты латексной агглютинации, иммунодиффузии, фиксации комплемента, ИФА.

Кокцидиоидоз

Возбудитель – *Coccidioides immitis*.

В культуре *C. immitis* растет только в плесневой форме. В тканях макроорганизма, отделяемом, мокроте и спинномозговой жидкости можно обнаружить тканевую форму *C. immitis* – так называемые сферулы.

Сферулы после вдыхания в легких растут и разрушаются, при чем высвобождаются сотни эндоспор. Сферулы защищены оболочкой, устойчивой к фагоцитозу.

Иммунодиагностика. Используется кожный тест с кокцидиоидином, а из серологических методов – реакции иммунопреципитации, фиксации комплемента, латекс-агглютинации, ИФА.

Кандидоз

Возбудители – около 20 видов дрожжевых грибов из рода *Candida*. Основные виды: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Иммунопатогенез. Факторы патогенности *C. albicans*: изменчивость и значительную лабильность морфологических свойств клетки, рецепторы адгезии и литические ферменты. В зависимо-

сти от среды *C. albicans* переходит от дрожжевой формы к плесневой и обратно (полиморфизм), меняет общий фенотип (феномен переключения) или структуру поверхности, т.е. рецепторы и антигены.

C. albicans имеет рецепторы адгезии: к фибриногену, ламинину, фибронектину, факторам системы комплемента. Это обеспечивает, во-первых, возможность быстрого прикрепления, а затем и инвазии, а во-вторых, «антигенную мимикрию», т.е. предоставление этих рецепторов факторам иммунитета человека.

Протеиназы *C. albicans* (есть и у других видов) способны разрушать кератин, белки эндотелия и соединительной ткани, факторы плазмы крови, комплемента и фрагменты иммуноглобулинов. *C. albicans* имеет также фосфолипазы, разрушающие фосфолипиды клеточных мембран, гиалуруонидазу и гемолитический фактор.

Candida имеет полисахаридные (маннаны) и белковые антигены. Структура маннанных полисахаридов клеточной стенки обуславливает разницу антигенов разных видов *Candida*, а также наличие серотипов А и В у *C. albicans*. Среди белковых антигенов значение в патогенезе имеют белки теплового шока, протеиназы и гликолитические ферменты (например, енoлаза), многие из них – сильные аллергены.

Острые кандидозы слизистых оболочек и кандидный дисбактериоз возникают вскоре после лечения антибиотиками широкого спектра действия. Тяжелые и хронические формы кандидоза развиваются на фоне иммунодефицита. При этом на фоне только Т-клеточного иммунодефицита (при ВИЧ-инфекции и некоторых первичных иммунодефицитах) развиваются преимущественно поверхностные формы кандидоза: хронический кандидный стоматит, эзофагит, вагинит, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек. Глубокий кандидоз с поражением кишечника, легких и почек развивается на фоне нейтропении при инвазии *Candida* со слизистых оболочек. Диссеминированные формы кандидоза с поражениями разных органов могут возникнуть и без нейтропении, как экзогенная инфекция при загрязнении грибами *Candida* (как правило, более редкими видами, а не *C. albicans*) систем переливания крови в стационаре, или игл и шприцев у инъекционных наркоманов.

Распознавание и захват клеток гриба осуществляется макрофагами и нейтрофилами при опсонизации факторами комплемента и антителами или непосредственно (только макрофагами) с помощью маннозо-связывающего рецептора. Секреторные антитела класса IgA препятствуют адгезии гриба к слизистым оболочкам. В уничтожении клеток *Candida* участвуют как окислительные, так и неокислительные механизмы. Регуляция иммунного ответа осуществляется Т-лимфоцитами хелперами обоих подклассов, Т-супрессорами, гамма/дельта клетками и естественными киллерами. Дефект любой из этих систем может приводить к хроническим формам поверхностного кандидоза, а выраженная недостаточность фагоцитоза – и к глубокому кандидозу. *C. albicans* имеет способности к иммуномодуляции и дисрегуляции иммунного ответа за счет динамической экспрессии маннанных и белковых антигенов.

Иммунодиагностика. В микробиологической диагностике кандидоза в настоящее время ориентируются на выделение его главного (более 80% всех случаев) возбудителя *C. albicans*.

Серодиагностика кандидоза малоэффективна в связи с распространенным носительством грибов рода *Candida*. Используются тесты иммунопреципитации, иммуноферментные и латекс-агглютинации. Иммунологическая диагностика включает определение маннанового антигена в крови (латекс-агглютинация) при диссеминированном кандидозе. В последние годы в диагностике глубокого кандидоза используется также газожидкостная хроматография, определяющая компоненты клеточной стенки грибов D-маннозу и арабинитол. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется только в диагностике глубоких форм кандидоза в связи с распространенным носительством *Candida*.

Аспергиллез

Возбудители – несколько видов несовершенных плесневых грибов из рода *Aspergillus*: *A. fumigatus*, реже *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, еще реже *A. glaucus*, *A. nidulans* и другие.

Иммунопатогенез. Механизм инфицирования аэрогенный, споры гриба попадают на слизистые оболочки дыхательных путей. Гораздо реже заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя – в том числе и при инфицировании мест инъекций, при хирургических вмешательствах. Описаны внутрибольничные вспышки, причиной которых было загрязнение аспергиллами систем вентиляции, кондиционеров.

Факторы патогенности – кератиназы и эластазы, экзотоксины (афлотоксины, или флавотоксины).

Попадание спор *Aspergillus* на слизистые оболочки дыхательных путей само не приводит к разрушению тканей. Прорастание спор контролируется макрофагами, и только локальная недостаточность их функции приводит к колонизации слизистой. При СПИД описана особая изолированная форма инфекции – аспергиллез бронхов. Нейтропения различного происхождения – основная причина развития инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза. При достаточном числе нейтрофилов проникающие грибы *Aspergillus* могут без инвазии колонизировать поверхность измененных в результате предшествовавшего патологического процесса тканей, а также существующие (придаточные пазухи носа), или сформировавшиеся в результате другого заболевания полости. Так развивается аспергиллема. Контакт с антигенами *Aspergillus* может привести к развитию аллергии – инфекционно-зависимой бронхи-

альной астме (реакции гиперчувствительности I типа), экзогенному аллергическому альвеолиту (реакции IV типа) и аллергическому бронхолегочному аспергиллезу (реакции I и III, а возможно, и IV типа).

Гифы *Aspergillus* обладают свойством прорастать стенки сосудов, вызывая тромбозы, кровотечения. В части случаев инвазивного аспергиллеза легких наступает гематогенная диссеминация – в головной мозг, почки, сердце, кости, кожу и другие органы. Диссеминация может возникать не только из очагов в легких, но и при травматической имплантации возбудителя – через кожу, роговицу глаза, при оперативных вмешательствах. Грибы рода *Aspergillus* вызывают также кератомикозы, возникающие вследствие травмы глаза, и отомикозы – поражения наружного слухового прохода.

Иммунодиагностика. Материалом для исследования служат: при легочном аспергиллезу – мокрота, смывы с бронхов; при диссеминированных поражениях – кровь, биоптаты, а также моча и спинномозговая жидкость.

В диагностике инвазивных и аллергических форм аспергиллемы, используется обнаружение антител методом иммунопреципитации: иммунодиффузии в агаре и иммуноэлектрофореза. При нейтропении используют тесты на обнаружение растворимого галактоманнанового антигена клеточной стенки *Aspergillus* в латекс-агглютинации, или ИФА. Кожные пробы с аллергенами *Aspergillus* применяют в диагностике аллергических форм.

Мукороз

Возбудители мукороза – условно-патогенные виды *Rhizopus arrhizus*, *Absidia corymbifera* (главные виды), некоторые грибы из родов *Rhizopus*, *Mucor*, *Cunninghamella*, *Mortierella* и другие.

Иммунопатогенез. Мукороз – это типичная оппортунистическая инфекция, поражающая лиц с иммунодефицитом. Это больные тяжелым, сопровождающимся кетоацидозом, сахарным диабетом, больные гемобластозами, перенесшие трансплантацию органов, другие пациенты, получающие кортикостероиды, цитостатики.

Диагностика сводится к выделению возбудителя из патологического материала, крови, биоптатов и его идентификации.

Криптококкоз

Возбудитель – гриб *Cryptococcus neoformans*.

Иммунопатогенез. Возбудитель противостоит фагоцитозу за счет мукополисахаридной капсулы и подавляет образование ряда цитокинов, в частности фактора некроза опухолей. Защита организма от криптококковой инфекции представлена прежде всего клеточным иммунитетом (Т-лимфоциты и макрофаги). Поэтому тяжелые и диссеминированные формы криптококкоза встречаются у больных с клеточным иммунодефицитом: при ВИЧ-инфекции, и у пациентов, получающих кортикостероидные и цитостатические препараты, при лимфомах, саркоидозе, аутоиммунных заболеваниях.

В начале заболевания происходит инвазия легких, с развитием пневмонии. Обычно пневмония характеризуется благоприятным течением и проходит самостоятельно, но у больных с иммунодефицитом нередко развивается хроническое поражение легких, или происходит гематогенная диссеминация возбудителя, чаще всего в головной мозг, иногда в кожу или кости, еще реже – другие органы.

Иммунодиагностика. Иммунологическая диагностика криптококкоза основывается на обнаружении полисахаридного (глюкуроксилманнанового) антигена капсулы, поскольку антитела к криптококкам обнаруживаются только на поздней стадии заболевания. Для обнаружения антигена исследуют спинномозговую жидкость и кровь, а также мочу. Используются тесты латекс-агглютинации и иммуноферментный.

Пневмоцистоз

Возбудитель – гриб *Pneumocystis carinii*.

Иммунопатогенез. Жизненный цикл возбудителя в легких при пневмоцистной пневмонии включает бесполоую стадию в виде гаплоидных вегетативных трофических форм, и заканчивается образованием цист. Считается, что инфекционной частицей при пневмоцистозе являются споры *P. carinii*, в связи с их наименьшим размером, необходимым для проникновения в мелкие бронхи и альвеолы. Для прикрепления к клеткам альвеолярного эпителия *P. carinii* (в частности, для связи с фибронектином и маннозосвязывающими рецепторами) использует волокна своей внешней оболочки.

Основным звеном иммунитета при защите от пневмоцистоза является клеточный. Этим обусловлен тот факт, что пневмоцистоз развивается на фоне ВИЧ-инфекции и является СПИД-индикаторным заболеванием. Кроме того, заболевание развивается на фоне ятрогенной иммуносупрессии при химиотерапии опухолей и трансплантации и при гипогаммаглобулинемии. При пневмоцистозе образуются антитела классов G, M и A к ряду антигенов *P. carinii*, однако не оказывают защитного действия.

Основным проявлением пневмоцистоза является интерстициальная пневмония на фоне иммунодефицита быстро приводящая к дыхательной недостаточности. При СПИД наблюдаются и внелегочные формы с поражением лимфатических узлов, селезенки, печени, желез внутренней секреции и многих других внутренних органов.

Иммунодиагностика. Возбудитель обнаруживается в мокроте при достаточном ее количестве, в промывной жидкости бронхов, биопсийном материале. Серологическая диагностика при пневмоцистозе малоэффективна. Кроме того, больные пневмоцистозом на фоне иммунодефицита отличаются пониженным антителообразованием. Для серодиагностики применяются ИФА и иммуноблоттинг.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекций

Иммунопрофилактика (ИП) инфекционных болезней – способ предупреждения их развития путем создания активного или пассивного иммунитета. Иммунотерапия – способ подавления инфекции посредством повышения иммунитета.

Для активной ИП и ИТ используют *вакцины*, а для пассивной – *противоинфекционные антисыворотки*.

Основная цель – индукция или повышение специфического иммунитета, превышающего уровень вирулентности соответствующего инфекта, т.е. ликвидация существующего относительного иммунодефицита чувствительных индивидов. К сожалению, при этом не учитывается существующий иммунитет или, наоборот, врожденный иммунодефицит и неспособность создания иммунитета. Ярким доказательством существования относительного иммунодефицита у чувствительных к инфектам людей служит вся история вакцинации, когда предварительная активация иммунитета их антигенами, т.е. подъем его уровня, создает невосприимчивость к высоковирулентным возбудителям на многие годы, а нередко и на всю жизнь.

Итоги 200-летней иммунопрофилактики (Семенов, Баранов, 2001):

Иммунизация населения с целью создания иммунитета против инфекций позволила предупредить их развитие у многих людей. Вакцинация против оспы искоренила ее как болезнь; резко снизилась заболеваемость полиомиелитом, корью, дифтерией, когда строго соблюдался календарь прививок в Советском Союзе и вновь возросла в период его распада и уменьшения вакцинации детей.

В России принят Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней (1998 г). Согласно нему:

- иммунопрофилактика инфекционных болезней (далее – иммунопрофилактика) – система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок;
- профилактические прививки – введение в организм человека медицинских иммунобиологических препаратов для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- медицинские иммунобиологические препараты – вакцины, анатоксины, иммуноглобулины и прочие средства, предназначенные для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- национальный календарь профилактических прививок – нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок.

В Беларуси вакцинация регламентируется законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», 2000 г.

Расширенная программа иммунизации, сформулированная ВОЗ в 1994 г, предусматривает:

- во-первых, снижение заболеваемости и смертности от детских инфекций (корь, скарлатина, дифтерия, столбняк, туберкулез, полиомиелит)
- во-вторых, снижение путем вакцинации заболеваемости другими инфекциями (27-37 инфекций)

Вакцинация против инфекций снижает общую заболеваемость: сердечно-сосудистую, бронхолегочную, кишечную.

Противоинфекционные вакцины

История. Прививка коровьей оспы, предложенная Дженнером, которая предупреждала развитие у человека натуральной оспы, была первой успешной вакцинацией.

Л. Пастер культивировал возбудителя собачьего («уличного») - дикого) бешенства в мозгу кроликов и его патогенность увеличивалась, инкубационный период снизился до 7 дней. Этот штамм был назван «стабильным». Оказалось, что его вирулентность снижалась при высушивании кусочков мозговой ткани зараженных кроликов. Образцы такой ткани и послужили вакциной, которую Л. Пастер вводил собакам, а затем прививал в мозг «уличный» или «дикий» возбудитель. Только вакцинированные животные выжили.

В июле 1885 г к Л. Пастеру привели мальчика Иосифа Мейстера, которого сильно искусала собака, нанеся ему 14 тяжелых ран. Ребенок должен был умереть от бешенства, поэтому Л. Пастер (не будучи врачом) поручил клиницистам (Э. Вюльпиан и Ж. Гранше) сделать прививку ослабленным, но живым возбудителем. Прививку сделали через 60 часов после укусов. Мальчик остался жив и позже работал служителем в институте Пастера.

Вторым привитым в том же 1885 г был 14-летний пастух Жюпиль, которого укусила бешеная собака. Ему сделали серию прививок только через 6 дней после укусов, но и они оказались эффективными и этот мальчик выжил.

Уже в 1896 г Л.Пастер доложил в Парижской Академии наук, что из 950 укушенных бешеными собаками и привитых умерла только одна девочка, привитая поздно – через 36 дней после укусов.

Но было неясно как эффективна вакцинация после укусов волков. Таких случаев во Франции не было. Но Россия внесла свой «вклад»: 1 марта 1886 г из г. Белый Смоленской губернии Л. Пастеру пришла телеграмма с просьбой принять для лечения 19 человек, искусанных бешеным волком. Только на 14-е сутки смоляне прибыли в Париж. Л. Пастер, несмотря на то, что это был критический срок, начал курс прививок, состоящий из 10 инъекций вакцины. Трое больных, укушенных в голову и шею, умерли, остальные выжили. Первая Пастеровская станция в России для прививок против бешенства была открыта в Одессе Н.Ф. Гамалея.

Вакцины (лат. *vassa* – корова) – препараты из возбудителей заболевания или их протективные антигены, предназначенные для создания активного специфического иммунитета с целью профилактики и лечения инфекций. По способу получения вакцины классифицируются на живые, убитые, химические, искусственные, генно-инженерные и анатоксины.

Живые, аттенуированные (ослабленные) вакцины получают путем снижения вирулентности микроорганизмов при культивировании их в неблагоприятных условиях или при пассировании на маловосприимчивых животных.

В таких неблагоприятных условиях штаммы теряют вирулентность. Аттенуированные, с ослабленной вирулентностью, бактерии и вирусы широко используются в качестве живых вакцин. При длительном культивировании на среде, содержащей желчь, Кальметтом и Жереном был получен авирулентный штамм микобактерии туберкулеза (БЦЖ, BCG – *Bacille Calmette Guerin*), которая применяется для вакцинации против туберкулеза.

К живым вакцинам относятся вакцины против бешенства, туберкулеза, чумы, туляремии, сибирской язвы, гриппа, полиомиелита, кори и др. Живые вакцины создают напряженный иммунитет, сходный с естественным постинфекционным. Как правило, живые вакцины вводят однократно, т.к. вакцинный штамм персистирует в организме.

Живые вакцины многих бактерий и вирусов лучше создают иммунитет, тогда как убитые – не всегда. Это может зависеть от индуцируемого изотипа антител, например, для эффективной опсонизации стафилококков необходимы IgG2-антитела, которые не индуцируются убитой вакциной.

Новое направление – получение вакцинных мутантных штаммов, живущих короткое время, но создающих иммунитет. У людей с иммунодефицитами даже ослабленные бактерии или вирусы живых вакцин могут вызывать тяжелые инфекционные осложнения.

Убитые вакцины готовят из штаммов микроорганизмов с высокой иммуногенностью, которые инактивируют нагреванием, ультрафиолетовым облучением или химическими веществами. К таким вакцинам относятся вакцины против коклюша, лептоспироза, клещевого энцефалита и др. Нередко используют не целые клетки, а их экстракты или фракции. Высокоиммуногенны рибосомы ряда бактерий.

Аттенуированные и убитые вакцины содержат много различных антигенных детерминант, из которых протективными, т.е. способными индуцировать иммунитет, являются немногие. Поэтому выделение из микроорганизмов протективных антигенов позволило получить *химические вакцины*. Примером такой вакцины является химическая холерная вакцина, которая состоит из анатоксина-холерогена и липополисахарида, извлеченного из клеточной стенки холерного вибриона. Аналогами бактериальных химических вакцин являются вирусные *субъединичные вакцины*, состоящие из гемагглютинина и нейраминидазы, выделенных из вируса гриппа (гриппол). Химические субъединичные вакцины менее реактогенны. Для повышения иммуногенности к ним прибавляют адьюванты (гидроксид алюминия, алюминиево-калиевые квасцы и др.), а также иммуномодуляторы: полиоксидоний в вакцине – гриппол.

Анатоксины получают путем обработки экзотоксинов раствором формалина. При этом токсин утрачивает свои токсические свойства, но сохраняет антигенную структуру и иммуногенность, т.е. способность вызывать образование антитоксических антител. Условия инактивации и перехода в анатоксин у разных токсинов отличаются: для дифтерийного токсина это 0,4% формалин при 39-40°C 30 дней; для стафилококкового – 0,3-0,4% формалин при 37°C 30 дней; для ботулинического – 0,6-0,8% формалин при 36°C 16-40 дней. Анатоксины используют для создания *антитоксического иммунитета* при дифтерии, столбняке и других инфекциях, возбудители которых продуцируют экзотоксины.

Токсоиды можно применять вместо анатоксинов. Это продукты мутантных генов экзотоксинов, утратившие токсичность. Например, энтеротоксин *E.coli* и холерный токсин состоят из А и В субъединиц. Субъединица А - ответственна за токсичность. При мутации гена она утрачивается, но сохраняется иммуногенная субъединица В, которую можно использовать для получения антитоксических антител. Получены рекомбинантные анатоксины, например, коклюшный и дифтерийный GRM₁₉₇, в последнем C52-глицин замещен глутаминовой кислотой, что резко уменьшило его токсичность.

Последние достижения иммунологии и молекулярной биологии позволяют получить антигенные детерминанты в чистом виде. Однако изолированные антигенные детерминанты в форме пептидов не обладают выраженной иммуногенностью. Их необходимо конъюгировать с молекулами-носителями

(это могут быть природные белки или синтетические полиэлектролиты). Соединяя несколько эпитопов различной специфичности с общим носителем-полиэлектролитом и адьювантом создают *искусственные вакцины* (Петров Р.В., 1987).

При создании *генно-инженерных вакцин* применяют перенос генов, контролирующих нужные антигенные детерминанты, в геном других микроорганизмов, которые начинают синтезировать соответствующие антигены. Примером таких вакцин может служить вакцина против вирусного гепатита В, содержащая НВs-антиген. Её получают при встраивании гена, контролирующего образование НВs-антигена, в геном клеток эукариот (например, дрожжей).

Растительные вакцины: в геном растений встраивают гены микробов, образующие нужные антигены, которые могут индуцировать иммунитет при употреблении в пищу плодов этих растений (томаты или картофель с антигеном гепатита В).

Принципиально новым является получение вакцин на основе *антиидиотипических антител*. Имеется структурное сходство между эпитопом антигена и активным центром антиидиотипического антитела, распознающим идиотипический эпитоп антитела к данному антигену. Потому, например, антитела против антигеноксического иммуноглобулина (т.е. антиидиотипические АТ) могут иммунизировать лабораторных животных подобно анатоксину.

ДНК-вакцины представляют собой нуклеиновую кислоту патогена, которая при введении в организм вызывает синтез белков и иммунный ответ на них. Так, например, ДНК-вакцина на основе гена NP, кодирующего нуклеопротеин вируса гриппа, введенная мышам, защищала их от заражения этим вирусом.

Новые вакцины – *дендритные клетки, несущие иммунизирующий антиген* (ДК-АГ), являются сильными стимуляторами иммунитета, оптимальными антигенпредставляющими клетками. ДК выделяют из крови в культуре клеток и различными способами делают их антигеннесущими: путем сорбции или антигенами, или их инфицирования, или введением в них ДНК или РНК, синтезирующих в них нужный антиген. Показано, что вакцины ДК-АГ создают иммунитет у животных против хламидий, токсоплазм, а также стимулируют образование противоопухолевых Т-киллеров.

Новые способы разработки вакцин включают геномные технологии получения комплекса перспективных пептидов-антигенов возбудителей нескольких инфекций, к которому в качестве адьюванта-носителя добавляют патоген-ассоциированные молекулярные структуры, стимулирующие врожденный иммунитет (Семенов Б.Ф. и др., 2005).

По составу вакцины могут быть в виде моновакцин (1 микроорганизм), дивакцин (2 микроба) или поливакцин (несколько микробов). Пример поливакцины – АКДС – ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, содержит убитые коклюшные бактерии, дифтерийный и столбнячный анатоксин. Рибомунил – поликомпонентная вакцина из рибосом и пептидогликана микробов, персистирующих в верхних дыхательных путях.

Показания для вакцинации различаются. Некоторые вакцины (см. календарь) используют для *обязательной* плановой вакцинации детей: противотуберкулёзная вакцина БЦЖ, полиомиелитная, паротитная, коревая, краснушная, АКДС, гепатита В (НВ_s). Другие вакцины применяют при опасности профессиональных заболеваний (например, против зоонозных инфекций), или для введения людям в определенных районах (например, против клещевого энцефалита). Для предупреждения распространения эпидемий (например, при гриппе) показана вакцинация по эпидемиологическим показаниям. Эффективность вакцинации зависит от создания достаточной иммунной прослойки населения (*коллективного иммунитета*), для чего необходима вакцинация 95% людей.

Требования к вакцинам строгие и они должны быть: а) высокоиммуногенными и создавать достаточно стойкий иммунитет; б) безвредными и не вызывать побочных реакций; в) не содержать других микроорганизмов.

Следует отметить, что все вакцины – *иммуномодуляторы*, т. е. изменяют реактивность организма. Повышая ее против данного микроорганизма, они могут снижать ее по отношению к другому. Многие вакцины, стимулируя реактивность, инициируют аллергические и аутоиммунные реакции. Особенно часто такие побочные эффекты вакцин наблюдают у больных с аллергическими заболеваниями.

Противопоказания для вакцинации строго регламентированы (табл. 10.2).

С целью *иммунотерапии* вакцины используют при хронических затяжных инфекциях (убитые стафилококковая, гонококковая, бруцеллезная вакцины).

Пути введения вакцин: *накожно* (против оспы и туляремии), *внутрикожно* (БЦЖ), *подкожно* (АКДС), *перорально* (полиомиелитная), *интраназально* (противогриппозная), *внутримышечно* (против гепатита В). Разработан также *транскожный* способ, когда с помощью струи гелия антиген на частицах золота вводится в кожу, где связывается с кератиноцитами и клетками Лангерганса, доставляющими его в регионарный лимфоузел.

Перспективный способ введения вакцин – использование *липосом* (микроскопические пузырьки с двухслойной фосфолипидной мембраной). Антиген вакцины можно включать в состав поверхностной мембраны или вводить внутрь липосом.

Вакцины, особенно живые, для сохранения свойств требуют особых условий хранения и транспортировки (постоянно на холоду – «холодная цепь»).

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Сильная реакция или осложнение на предыдущее введение вакцины
Все живые вакцины	Первичные иммунодефициты. Иммуносупрессия, злокачественные опухоли Беременность
БЦЖ	Вес ребенка при рождении менее 2000 г; келлоидный рубец на БЦЖ, лимфаденит, абсцесс, БЦЖИТ, туберкулез в анамнезе
АКДС	Прогрессирующие заболевания нервной системы Афебрильные судороги в анамнезе
Живые вакцины против: кори, паротита, краснухи, комбинированные ди- и тривакинны (корь-паротит, корь-краснуха-паротит)	Тяжелые формы аллергических реакций на аминокликозиды Для коревой и паротитной вакцин (приготовленных на куриных эмбрионах) – анафилактическая реакция на белок куриного яйца
Вакцина гепатита В	Аллергическая реакция на пекарские дрожжи и вакцину

Примечание: острые инфекционные и неинфекционные заболевания являются временными противопоказаниями.

Национальные календари прививок декларируют сроки прививок для каждой вакцины, правила применения и противопоказания. Многие вакцины, согласно календарю прививок, через определенные промежутки времени вводят повторно – делают *ревакцинацию*. Из-за вторичного иммунного ответа, в связи с наличием анамнестической реакции ответ усиливается, титр антител увеличивается.

Календарь профилактических прививок Беларуси

(Приказ МЗ от 1 сентября 1999 г №275)

1 день (24 часа) – вакцина против гепатита В (ВГВ-1); 3-4-й день – БЦЖ или вакцина туберкулезная со сниженным содержанием антигена (БЦЖ-М); 1 мес – ВГВ-2; 3 мес – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС), инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ-1), оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ-1); 4 мес – АКДС-2, ОПВ-2; 5 мес – АКДС-3, ОПВ-3, ВГВ-3; 12 мес – тривакцина или живая коревая вакцина (ЖКВ), живая паротитная вакцина (ЖПВ), вакцина против краснухи; 18 мес – АКДС-4, ОПВ-4; 24 мес – ОПВ-5; 6 лет – адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС), тривакцина (или ЖКВ, ЖПВ, вакцина против краснухи); 7 лет – ОПВ-6, БЦЖ (БЦЖ-М); 11 лет – адсорбированный дифтерийный анатоксин со сниженным содержанием антигенов (АД-М); 13 лет – ВГВ; 16 лет и каждые последующие 10 лет до 66 лет включительно – АДС-М, АД-М, анатоксин столбнячный (АС).

Приложение №1 к приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 18.12.97. №375 (табл. 10.3).

Таблица 10.3

Календарь обязательных профилактических прививок России

Сроки начала проведения вакцинации	Наименование вакцины
4-7 дней	БЦЖ или БЦЖ-М
3 месяца	Вакцинация может проводиться ацеллюлярной вакциной АКД-«инфанрикс», включающей анатоксин коклюшной бактерии АКДС, оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ)
4 месяца	АКДС, ОПВ
5 месяцев	АКДС, ОПВ
12-15 месяцев	Вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи*
18 месяцев	АКДС или ацеллюлярная АКДС, ОПВ – однократно
24 месяца	Оральная полиомиелитная вакцина однократно
6 лет	АДС-М, ОПВ, вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи*
7 лет	БЦЖ**
11 лет	АД-М
14 лет	БЦЖ***
16-17 лет	АДС-М
взрослые	АДС-М (АД-М) однократно каждые 10 лет

* Вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи проводится моновакцинами или тривакциной (корь, краснуха и эпидемический паротит) при условии осуществления производства отечественных препаратов или закупок зарубежных вакцин, зарегистрированных в установленном порядке.

** Ревакцинация проводится детям, неинфицированным микобактериями туберкулеза.

*** Ревакцинация проводится детям, неинфицированным микобактериями туберкулеза и не получившим прививку в 7 лет.

Календарь профилактических прививок против вирусного гепатита В

Сроки вакцинации		
	I схема	II схема
Первая вакцинация	Новорожденные в первые 24 часа жизни ребенка (перед прививкой БЦЖ)	4-5-й месяц
Вторая вакцинация	1-й месяц жизни ребенка	5-6-й месяц жизни ребенка
Третья вакцинация	5-6-й месяц жизни ребенка	12-13-й месяц жизни ребенка

Прививки против гемофильной инфекции разрешены информационным письмом МЗ РФ от 30 декабря 1997 г. №2510/10099-97-32 «О профилактике гемофильной инфекции».

В США и некоторых других странах не применяют вакцину БЦЖ, используют вакцину против гемофильной палочки и пневмококковую поливалентную вакцину, а в состав вакцины АКДС входят бесклеточные антигены коклюшной бактерии, как менее реактогенные.

Сформулированы (Семенов Б.Ф., Баранов А.А., 2001) основные итоги вакцинопрофилактики за 200-летний период:

- массовая и регулярно проводимая вакцинация является эффективным средством контроля детских инфекций в национальном и глобальном масштабах. Иммунопрофилактика снижает уровень этих инфекций до спорадического
- в XX веке на Земле полностью ликвидирована оспа. В XXI столетии ожидается искоренение ряда антропонозов
- человечество стало вакцинозависимым. В случае прекращения или нарушения плановой вакцинации неизбежно начинается эпидемия инфекции, которая контролировалась до этого с помощью вакцинации
- идеи иммунопрофилактики оказались продуктивными не только при предупреждении инфекций, показана принципиальная возможность конструирования вакцин против аллергических, аутоиммунных и онкологических болезней
- массовая вакцинация дает высокий экономический эффект

Прогнозируется, что календари прививок будут расширяться и к 2025 г в него будут включены более 25 вакцин для детей: против гепатитов А, В, С, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа 1-3 типа, аденовирусов 1, 2, 5-7, микобактерий туберкулеза, дифтерии, столбняка, менингококков А, В, С, пневмококков, полиомиелита, гемофильной инфекции, ротавирусов, кори, паротита, краснухи, ветряной оспы, болезни Лайма, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, папилломы человека, простого герпеса 2, парвовируса и, возможно, ВИЧ. Одни из этих вакцин уже применяются, другие – используются не во всех странах, третьи – на стадии разработки. Большинство из них будут комбинированными, поликомпонентными, включающими протективные антигены различных возбудителей, поэтому количество прививок не увеличится.

Особенности плановых прививок у детей

Новорожденный защищен IgG-антителами (преимущественно IgG1, IgG4) матери, полученными через плаценту, а также секреторными IgM и IgA с молоком матери. Иммунизация женщин до зачатия или во время беременности (неживыми вакцинами, анатоксинами) увеличивала уровень антител у новорожденных. Для развивающихся стран разработана международная программа по иммунизации беременных против столбняка (роды проходят с нарушением правил гигиены). Новорожденные таких матерей могут приобрести иммунитет – образуют IgM-антитела к столбнячному анатоксину, а Т-клетки отвечают на него пролиферацией. Предполагается, что у этих новорожденных развивается антиидиотипический ответ на противостолбнячные антитела матери (Ада Г., Рамсей А., 2002). Мы наблюдали вторичный ответ лимфоцитов пуповинной крови 30-50% новорожденных от здоровых матерей на туберкулин в реакции подавления миграции лейкоцитов. Возможно лучше ревакцинировать БЦЖ женщин детородного возраста, чем новорожденных.

Профилактические прививки детям проводятся с целью активной иммунизации против наиболее распространенных инфекций согласно национального календаря плановых профилактических прививок.

Календарь плановой вакцинации включает иммунизацию против туберкулеза, гепатита В, полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка, кори, паротитной инфекции и гепатита В. Вакцинацию

против туберкулеза в городах и районах, где ликвидирована заболеваемость детей этой инфекцией и не выявляются локальные формы болезни, проводят однократно на 2-4 день жизни. Ревакцинацию осуществляют в 7 лет и в 14-15 лет. В последующем ревакцинацию лиц, неинфицированных туберкулезом, проводят с интервалом в 5-7 лет до 30-летнего возраста. Вакцинацию против полиомиелита проводят трехкратно с интервалом в 1,5 мес. Первые две ревакцинации проводят двухкратно (на каждый год жизни) с интервалом между прививками в 1,5 месяца. Ревакцинация старших возрастов проводится однократно.

Против дифтерии, коклюша и столбняка вакцинацию проводят трехкратно с интервалом в 1,5 мес, ревакцинация проводится однократно через 1,5-2 года от законченной вакцинации. Прививки ассоциированной вакциной КДС проводят одновременно с вакцинацией против полиомиелита. В 9 и 16 лет проводится ревакцинация вакциной ДС-М (уменьшенное количество анатоксинов), последующие ревакцинации проводятся каждые 10 лет однократно. Вакцинацию против паротита осуществляют в 15-18 мес однократно (только до возраста 7 лет). Вакцинация против кори проводится в 12 мес однократно и ревакцинация осуществляется перед поступлением в школу.

Плановые профилактические вакцинации проводятся только здоровым детям соответствующего возраста. Допускается в отдельных случаях при наличии у детей пограничных состояний составлять индивидуальный календарь прививок с изменением сроков вакцинации и очередности их проведения.

Следует учитывать, что значительная часть детей после вакцинации не синтезируют антитела. Серонегативными после вакцинации против кори оказались 6,4%, эпидемического паротита - 12,7%, краснухи - 4,9% детей, среди невакцинированных детей - 19,4%, 22%, и 32,6% соответственно. Антитела не определялись и у некоторых переболевших детей (Heebling, 1995). По-видимому, у таких детей имеется дефицит синтеза антител.

Распределение детей на группы здоровья предопределяет индивидуализацию профилактической работы с детьми соответствующего возраста. Детей I группы здоровья (к первой группе относят здоровых детей без отклонений по признакам здоровья и детей с единичными морфологическими отклонениями, не влияющими на здоровье и не требующими коррекции), прививаются в декретированные сроки.

Дети второй группы здоровья (здоровые с некоторыми морфофункциональными отклонениями, с небольшой степенью риска формирования хронических заболеваний) прививаются или в декретированные сроки (т.е. когда имели место факторы риска только в онтогенезе) или по индивидуальному графику (наличие факторов риска в интранатальном периоде, а в родословной ребенка имеются моногенные или мультифакториальные заболевания).

Дети третьей группы здоровья (хронические заболевания или врожденная патология с незначительными обострениями без выраженного нарушения общего состояния, а также дети со сниженной резистентностью, часто болеющие) прививаются только по индивидуальному календарю в состоянии клинического здоровья и без нарушений параметров иммунной системы, определяемых также только в периоде клинического здоровья. Эта группа является самой трудной и ответственной для практикующего врача, так как календарь должен при этом планироваться по разделам и перед каждой вакцинацией здорового ребенка необходимо оценивать коллегиально с врачом-иммунологом или аллергологом.

Дети четвертой группы здоровья (хронические заболевания и с врожденными пороками в состоянии субкомпенсации, с функциональными отклонениями патологически измененного органа, системы, других органов, с нарушениями общего состояния) прививаются по конкретным срокам ремиссий каждой нозологической единицы с учетом эпидемиологической обстановки и по возможности вакцинами с уменьшенным содержанием антигенов.

Дети пятой группы здоровья (больные тяжелыми хроническими заболеваниями, с тяжелыми врожденными пороками развития в состоянии декомпенсации с морфологическими и функциональными отклонениями патологически измененного органа, системы, органов или систем) должны прививаться только по строгим показаниям эпидемиологической обстановки, вопрос вакцинации в таких случаях решается по самому тяжелому отклонению или диагнозу, или ребенок не прививается вовсе.

Аллергические заболевания (бронхиальная астма, дерматиты и др.) не являются противопоказаниями для вакцинации, если они не развились на саму вакцину. Однако вакцинацию проводят в период ремиссии.

Плановую вакцинацию против брюшного тифа, холеры, чумы, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, лептоспироза, клещевого энцефалита, лихорадки Ку и других инфекций проводят населению (или отдельным профессиональным группам), проживающему на эндемичных или эпизоотических территориях в соответствии с действующими наставлениями. Эндемичность и эпизоотичность территорий по тем или иным инфекциям, а также отмена эндемичности и эпизоотичности устанавливаются министрами союзных республик на основании представления районными, областными или краевыми органами здравоохранения.

При организации и проведении профилактических прививок надо помнить, что вакцинация должна быть проведена в строгом соответствии с наставлениями по применению препарата. Прививки выполняются только в прививочных кабинетах детских поликлиник, а в сельской местности – в соответствующих лечебно-профилактических учреждениях. Детей, посещающих или воспитывающихся в

детских учреждениях, разрешается прививать в этих учреждениях. На дому вакцинация категорически запрещена. Перед вакцинацией дети I группы здоровья должны быть обследованы врачом или фельдшером. Дети остальных групп здоровья должны в обязательном порядке осматриваться врачом. Те из них, которые не были привиты в декретированные сроки в связи с временными противопоказаниями, прививаются по индивидуальному календарю согласно регламентирующим рекомендациям соответствующих специалистов и наставлению по применению вакцинных препаратов. Необходимо в каждом случае вакцинации строго соблюдать технологию выполнения. Прививки должны производить только медицинские работники, специально обученные правилам организации и техники их проведения и присмам неотложной помощи при острых осложнениях с использованием средств протившоковой терапии.

Поствакцинальный иммунитет

Вакцинация предусматривает создание у здоровых приобретенного (адаптивного) активного специфического противоиного иммунитета к соответствующему инфекту (вирусу, бактерии).

Иммунный ответ на введение вакцины зависит от ее вида (живая, убитая, анатоксин), возраста вакцинируемого (новорожденный, взрослый) и первичного или повторного введения. В классическом первичном иммунном ответе при оценке по уровню антител различают три периода. Первый – латентный, продолжающийся несколько суток, когда антитела не выявляются. Затем наблюдается период подъема уровня антител: на одни вакцины более быстрый (3-4 дня на коревую вакцину), на другие – медленный (2-3 недели на вакцины дифтерии, коклюша). Первыми появляются антитела IgM-класса, через 7 дней и позже нарастает уровень IgG-антител (кроме новорожденных и детей раннего возраста). Значительно позже (14-21 день) отмечается подъем уровня IgA-антител.

Вторичное введение вакцин индуцирует быстрое увеличение количества IgG-антител, последующие ревакцинации еще более стимулируют их образование.

Если инфекты (вирус, бактерия, токсин) нейтрализуются IgG-антителами, что наблюдается при некоторых вирусных и внеклеточных бактериальных инфекциях (корь, дифтерия, грипп), то их наличие обеспечивает создание иммунитета. Иная ситуация наблюдается при их неэффективности или даже «вредности», когда они препятствуют реализации клеточных механизмов иммунитета (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.).

Механизмы специфического клеточного иммунитета (Т-киллеры, В-лимфоциты) в совокупности с клетками врожденного иммунитета (макрофаги, ЕК, гранулоциты) определяют возникновение иммунитета практически ко всем инфекциям, в том числе к «антителозависимым», однако их участие при стандартном исследовании вакцинированных обычно не учитывается, хотя именно оно является определяющим.

Основой сохранения иммунитета является *иммунологическая память*, которая возникает после синтеза IgG-антител. Поэтому у детей раннего возраста, у которых преобладает IgM-ответ и нет или слабый синтез IgG-антител, иммунологическая память на вакцину не формируется. Эту проблему преодолевают ревакцинацией в более позднем возрасте, хотя это и небезразлично для организма. Носители «памяти» – долгоживущие иммунные Т- и В-лимфоциты индуцируют быстрый, вторичный иммунный ответ на инфекты при его попадании в организм, что и обеспечивает иммунитет. К одним инфекциям иммунитет сохраняется пожизненно (корь, полиомиелит, коклюш, паротит), к другим – долго (дифтерия, столбняк, сибирская язва и др.), к третьим – кратковременно (грипп, брюшной тиф, дизентерия и др.), что зависит от антигенной изменчивости возбудителей и механизмов иммунитета к нему.

Противоинфекционные вакцины календаря профилактических прививок

Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС) для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка. Содержит в 1 мл убитые бактерии коклюша (20 млрд.), а также дифтерийный (30 единиц) и столбнячный (10 ЕД) анатоксины. Сорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят. Вводят с 3-х месячного возраста внутримышечно по 0,5 мл трехкратно с интервалом 45 сут., ревакцинацию в 18 мес. проводят однократно. Иммунитет против коклюша у 70-80% вакцинированных, против дифтерии и столбняка – у 95%. Детям, перенесшим коклюш, вводят АДС-анатоксины.

«Тетракок» – адсорбированная комбинированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита. В отличие от предыдущей – консерванты – 2 феноксиэтанол, формальдегид. Содержит 30 МЕ дифтерийного анатоксина, 60 МЕ – столбнячного. 4 МЕ убитой коклюшной вакцины, по 1 дозе инактивированных вирусов полиомиелита типов 1, 2, 3. Детям в возрасте 3 мес – 4 года делают 3 инъекции внутримышечно с интервалом 1-2 мес и ревакцинацией через год. Иммунитет

к 4-м инфекциям сохраняется до 5 лет. Реагтогенность – лихорадка, неврологические осложнения, обусловлена коклюшными бактериями.

Ацеллюлярная АКДС вакцина инфанрикс включает коклюшные анатоксин, гемагглютинин и мембранный протеин, а также дифтерийный и столбнячный анатоксины. Менее реагтогенна, чем АКДС. Вводят по 0,5 мл в 3, 4, 5 и 6 месяцев в/м; ревакцинация в 18 мес однократно. Существуют комбинированные варианты этой вакцины с гепатитной, полиомиелитной и др.

Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин). В 1 мл содержится 60 (LF) дифтерийного 20 ЕС столбнячного анатоксинов, адсорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят. Профилактика дифтерии и столбняка у детей в возрасте от 3 месяцев до 6 лет, переболевших коклюшем или имеющих противопоказания к введению АКДС-вакцины. В первые двое суток после прививки возможны лихорадка, незначительная гиперемия и отек в месте инъекции, аллергические реакции. Вводят 0,5 мл в/м 2 инъекции с интервалом 1 месяц, ревакцинация через 9-12 месяцев. Детям, привитым АКДС-вакциной однократно, делают одну инъекцию, ревакцинация через 9-12 месяцев, привитым АКДС-вакциной двукратно ревакцинация через 9-12 месяцев.

Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий. В 1 мл содержится 10 (LF) дифтерийного и 10 ЕС столбнячного анатоксинов, адсорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят. Профилактика дифтерии и столбняка у детей в возрасте 6 лет и старше, подростков и взрослых. По 0,5 мл в/м или п/к при первичной вакцинации двукратно с интервалом 1-1,5 месяцев, при ревакцинации – однократно.

Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена жидкий. В 1 мл содержится 10 (LF) дифтерийного анатоксина, адсорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят; 0,5 мл в/м или п/к однократно. Профилактика дифтерии у детей в возрасте 6 лет и старше, для того, чтобы получить полный курс иммунизации, необходимо 2 введения АД-М-анатоксина с интервалом 30 дней, ревакцинацию проводят через 6-9 месяцев, затем очередные ревакцинации через 10 лет АД-М-анатоксином. АД-М-анатоксин один из наименее реагтогенных препаратов.

Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий. Активную иммунизацию детей против столбняка как и дифтерии проводят в плановом порядке адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС) или адсорбированным дифтерийно-столбнячным анатоксином (АДС-анатоксином) или АД-М-анатоксином. В 1 мл АС-анатоксина входит 20 ЕС столбнячного анатоксина, адсорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят. Активная иммунизация против столбняка; экстренная профилактика столбняка. Экстренную специфическую профилактику столбняка проводят при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых, обморожении, укусах животных. 0,5 мл п/к в подлопаточную область по схеме согласно инструкции по применению АС-анатоксина.

Вакцина туберкулезная (БЦЖ) сухая для внутрикожного введения обеспечивает формирование иммунитета против туберкулеза у 70-80% людей. Однако в последние годы эффективность ее снизилась. Противопоказания: для новорожденных с массой тела менее 2500 г; генерализованная БЦЖ-инфекция у других детей в семье, иммунодефицит (первичный). Для остальных групп: положительная и сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л, туберкулез или инфицирование микобактериями в анамнезе.

Применяют для профилактики туберкулеза у детей и у взрослых до 30 лет. Представляет собой живые микобактерии (500 тыс. – 1,5 млн.) вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. В ампуле 1,0 мг (разводят в 2 мл физиологического раствора хлорида натрия) БЦЖ – 20 доз, вводят внутрикожно по 0,05 мг в объеме 0,1 мл на границе верхней и средней трети плеча на 3-4 день после рождения. Ревакцинацию делают при отрицательной внутрикожной пробе Манту, для которой вводят внутрикожно 0,1 мл (2ТЕ) очищенного туберкулина (ПДД) и учитывают результат через 72 часа. Проба считается положительной, если диаметр инфильтрата более 5 мм. Вакцина противопоказана при недоношенности, тяжелых заболеваниях и Т-клеточных иммунодефицитах (возможна БЦЖ-инфекция), туберкулезе или инфицировании микобактериями.

Вакцина туберкулезная БЦЖ-М для профилактики туберкулеза у недоношенных и ослабленных детей вводится внутрикожно, доза содержит вдвое меньше (0,025 мг) микобактерий, чем БЦЖ. Ампулы по 20 доз (0,5 мг).

Вакцина коревая культуральная живая сухая приготовлена из вакцинного штамма Л-16 вируса, выращенного в культуре клеток эмбрионов японских перепелов, содержит 20 мкг гентамицина, желатин и белки сыворотки крови крупного рогатого скота. Для профилактики кори у детей и подростков, вакцинация – в возрасте 12 месяцев по 0,5 мл подкожно. Ревакцинация в 6 лет. По эпидпоказаниям вводят детям старше 12 мес. Противопоказана при аллергии на аминогликозиды и перепелиные яйца, а также при иммунодефицитах.

Рувакс, живая гипертенуированная вирусная вакцина для профилактики кори. Получена при культивировании вакцинного штамма Шварц на первичной культуре клеток куриных эмбрионов; содержит человеческий альбумин, следы неомицина. Дозы: с 3 месяцев по 0,5 мл п/к или в/м, трехкратно с интервалом не менее 1 месяц, ревакцинация через 1 год после последней инъекции, затем каждые 10

лет. В 5-15% случаев у привитых развиваются специфические реакции в период с 5-6 по 15-й день в виде повышения температуры тела до 39°C, кашель, конъюнктивит, ринит, кореподобная сыпь.

Вакцина паротитная живая сухая из ослабленного штамма вируса, выращенного на клетках эмбрионов японских перепелов для профилактики паротита у детей и подростков, вакцинация проводится в возрасте 12-25 месяцев, подкожно по 0,5 мл (не ранее, чем через 6 месяцев после кори). Содержит гентамицин, желатин, стабилизаторы. Возможны катаральные явления, гиперемия зева, редко – серозный менингит.

Тримовакс содержит живые, аттенуированные *вирусы кори* — 1000 тканевых цитопатогенных доз-50 (ТЦИД-50), *паротита* (5000 ТЦИД-50) *краснухи* (1000 ТЦИД-50), вводят детям в 12 мес., подкожно или внутримышечно, а в 6 лет ревакцинация только против кори.

Вакцина полиомиелитная пероральная типов 1, 2 и 3. Трехвалентный препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типов 1, 2 и 3, полученных на первичной культуре клеток почек африканских зеленых марышек. В 1 прививочной дозе не менее БОЕ или ТЦД₅₀ 1000000 типа 1, не менее 100000 типа 2 и не менее 300000 типа 3. Стабилизатор – магния хлорид (18 мг в 1 дозе), консервант – канамицина сульфат (30 мкг в 1 дозе).

Показания: плановая профилактика полиомиелита у детей старше 3 месяцев; экстренная профилактика полиомиелита по эпидемическим показаниям, проведение национальных дней иммунизации против полиомиелита.

Побочные эффекты. Возможна крапивница, отек Квинке. крайне редко у привитых или у лиц, контактировавших с привитыми, возникают вакциноассоциированные заболевания (у 1 из 2-3 млн. привитых).

Дозы: по 2 или 4 капли (в зависимости от формы выпуска) внутрь трехкратно в 3, 4, 5 и 6 месяцев, ревакцинация трехкратная в 18, 20 месяцев и 14 лет.

Прививки по эпидемическим показаниям проводят при заболевании полиомиелитом. ВОЗ поставила глобальной задачей ликвидацию полиомиелита к третьему тысячелетию.

Инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита Иммовакс Полио. Обеспечивает формирование иммунитета к полиовирусам типов 1, 2 и 3. Дозы: с 3 месяцев по 0,5 мл п/к или в/м, трехкратно с интервалом не менее 1 месяц, ревакцинация через 1 год после последней инъекции, затем каждые 10 лет. Возможно появление эритемы в месте инъекции, в редких случаях незначительное повышение температуры тела. По данным центра иммунопрофилактики НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, с 1998 г. по 1999 г. после введения оральной полиомиелитной вакцины аллергические реакции отмечены в 7 (0,9%) случаях, афебрильные судороги в 3 (0,4%) случаях, вакциноассоциированный полиомиелит в 4 (0,5%) случаях.

Вакцина против краснухи живая аттенуированная Эрвевакс. Аттенуированный штамм вируса краснухи Вистар RA-27/3, культивируемый на диплоидных клетках человека MRC-5. Прививочная доза не менее 1000 ТЦД₅₀ вируса краснухи и не более 25 мкг неомидина В-сульфата, стабилизаторы – лактоза, сорбит, манит, альбумин человеческий. Показания: профилактика краснухи у детей и взрослых. Женщинам детородного возраста следует предохраняться от беременности в течение 3 месяцев после вакцинации. Дозы: 0,5 мл п/к. Первичная вакцинация детей 12-15 месяцев, вторая прививка в 6 лет. Если ранее вакцинация проводилась только один раз, то препарат взрослым вводят однократно, так же как и не привитым девочкам в возрасте 13 лет.

Живая гиператтенуированная вакцина для профилактики краснухи Рудивакс. Лиофилизированная вируссодержащая жидкость, полученная методом культивирования вакцинного штамма Шварц на первичной культуре куриных эмбрионов, содержит человеческий альбумин, следы неомидина. В поствакцинальном периоде реакции возникают редко – в 2-6% случаев. Отмечается субфебрильная температура тела и умеренное увеличение лимфатических узлов.

Вакцина против кори, паротита и краснухи живая MMR II. Attenuvax – живая коревая вакцина, приготовленная в первичной культуре клеток куриного эмбриона из дополнительно аттенуированного штамма Эндерс вируса; Mumpsvax – живая паротитная вакцина из штамма Джерилл Линн, приготовленная в первичной культуре клеток куриного эмбриона; Mequivax II – живая краснушная вакцина из штамма RA27/3 аттенуированного вируса краснухи, выращенного в культуре диплоидных клеток человека WI-38. В одной прививочной дозе не менее 1000 ТЦД₅₀ вируса кори, 20000 ТЦД₅₀ вируса паротита, 1000 ТЦД₅₀ вируса краснухи и не более 25 мкг неомидина. Дозы: 0,5 мл п/к (предпочтительно в наружную верхнюю часть плеча). Первая вакцинация в 12-15 мес., вторая прививка в 6 лет. На практике данная вакцина может применяться для подростков и взрослых.

Рекомбинантные вакцины для профилактики гепатита В представляют собой очищенный белок поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), выделенный из дрожжей продуцентов, преимущественно *Saccharomyces cerevisiae*, адсорбированный на геле алюминия гидроксида, консервант – мертиолят. Дозы: вводят в/м взрослым в дельтовидную мышцу, детям в переднебоковую часть бедра. Согласно календарю прививок вакцинация против гепатита В проводится новорожденным в первые 12 часов жизни, затем через 1 мес и спустя 5-6 месяцев одновременно с третьей дозой АКДС-препарата; для вакцинации новорожденных, матери которых являются носителями HBsAg, при этом первую дозу

вводят в первые 24 часа после рождения, желателно одновременно с иммуноглобулином против гепатита В (в переднебоковую часть разных бедер).

Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая Комбиотех. Вакцинацию детей до года проводят согласно календарю прививок против вирусного гепатита В. Разовая доза для взрослых и детей старше 11 лет составляет 1 мл (20 мкг HBsAg), для детей до 10 лет – 0,5 мл (10 мкг HBsAg). Пациентам отделения гемодиализа вводят двойную дозу для взрослых (2 мл).

Энджерикс В. Разовая доза для взрослых – 1 мл (20 мкг), для детей и подростков до 19 лет – 0,5 мл (10 мкг).

Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная Эбербиовак. Для взрослых и детей старше 10 лет – 20 мкг (1 мл), для новорожденных и детей младше 10 лет – 10 мкг (0,5 мл).

Вакцина против гемофильной инфекции Акт-Хиб (Act-Hib) – рекомендуется для введения в календарь. В 1 дозе содержится 10 мкг полисахарида, конъюгированного со столбнячным анатоксином, трометамол 0,6 мг. Курс вакцинации обеспечивает формирование иммунитета против *Haemophilus influenzae типа b* не менее чем у 95% привитых (продолжительностью не менее 3 лет). Показания: вакцинация детей с 2 месяцев для профилактики менингита, септицемии, эпиглоттита и других гнойно-септических заболеваний, вызываемых *Haemophilus influenzae типа b*. Дозы: по 0,5 мл в/м или п/к детям до 6 месяцев трехкратно с интервалом 1-2 месяца с однократной ревакцинацией через 1 год; от 6 до 12 месяцев двукратно с интервалом 1 месяц с однократной ревакцинацией в 18 месяцев; от 1 года до 5 лет однократно.

Вакцины, применяемые по эпидемиологическим показаниям

Полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина Пневмо 23. Каждая доза вакцины (0,5 мл) содержит: очищенные капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F по 0,025 мкг каждого, консервант – фенол максимум 1,25 мг. Вакцина вызывает формирование иммунитета к капсульным полисахаридам 23 распространенных серотипов пневмококков. Увеличение уровня антител в крови происходит в течение 10-15 дней и достигает максимальных величин к 8-й неделе после вакцинации. Продолжительность защитного действия вакцины точно не установлена; после вакцинации антитела в крови сохраняются 5-8 лет. Показания: профилактика инфекций пневмококковой этиологии (в частности, пневмонии) у лиц старше 2 лет. Вакцинация особенно показана лицам из числа групп риска: старше 65 лет, лицам с ослабленной иммунной системой (перенесшим спленэктомию, страдающим серповидно-клеточной анемией, имеющим нефротический синдром). Использование данной вакцины не рекомендуется у лиц, проходивших противопневмококковую вакцинацию в течение предыдущих 3 лет. Побочные эффекты: болезненность, покраснение или припухлость в месте инъекции, иногда общие реакции – аденопатии, сыпи, артралгии и аллергические реакции. Вакцину можно вводить одновременно с противогриппозными препаратами в разные участки тела. Дозы: при первичной иммунизации вакцина вводится п/к или в/м однократно в прививочной дозе 0,5 мл для всех возрастов. ревакцинацию рекомендуется проводить не чаще чем с интервалом в 3 года однократной инъекцией в дозе 0,5 мл.

Вакцина менингококковая группы А, полисахаридная, сухая для профилактики менингита у детей и подростков в очагах заболевания. Детям от 1 года до 8 лет включительно по 0,25 мл (25 мкг), старше 9 лет и взрослым по 0,5 мл (50 мкг) однократно п/к в подлопаточную область или верхнюю часть плеча.

Полисахаридная менингококковая вакцина А+С. В 1 дозе 0,5 мл содержится по 50 мкг очищенных полисахаридов *Neisseria meningitidis* групп А и С. Вакцинация обеспечивает не менее чем у 90% привитых формирование иммунитета к менингококкам серогрупп А и С длительностью не менее 3 лет. Показания: профилактика инфекций по эпидпоказаниям, вызываемых менингококками серогрупп А и С, у детей с 18 месяцев и взрослых. В случае контакта с лицами, инфицированными менингококками серогруппы А, возможно использование вакцины у детей с 3 месяцев. Дозы: 0,5 мл п/к или в/м однократно.

Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая для профилактики лептоспирозов у детей 7 лет и старше, а также взрослых (скотоводов), подкожно 0,5 мл, ревакцинация через 1 год. Содержит инактивированные лептоспиры четырех серогрупп.

Вакцина бруцеллезная живая сухая для профилактики бруцеллеза козье-овечьего типа; вводят по показаниям лицам 18 лет и старше накожно или подкожно, ревакцинация через 10-12 месяцев.

Вакцина против Ку-лихорадки М-44 живая сухая накожная; вводят рабочим в неблагополучных животноводческих хозяйствах и лаборантам. Содержит взвесь живой культуры вакцинного штамма М-44 *Coxiella burnetii*.

Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая. Брюшнотифозные бактерии, инактивированные этиловым спиртом. Обеспечивает развитие иммунитета у 65% в течение 2 лет. Показания: профилактика брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет). Дозы: первая прививка 0,5 мл п/к, вторая прививка через 25-30 суток 1 мл п/к, ревакцинация через 2 года 1 мл п/к.

Вакцина брюшнотифозная Vi-полисахаридная жидкая. Раствор очищенного капсульного полисахарида *Salmonella typhi*. В 0,5 мл содержится 0,025 мг очищенного капсульного Vi-полисахарида и консервант фенол. Вакцинация приводит к быстрому (через 1-2 недели) развитию невосприимчивости к инфекции, сохраняющейся в течение 3 лет. Показания: профилактика брюшного тифа у взрослых и детей старше 3 лет. Дозы: 0,5 мл п/к однократно. Ревакцинация через 3 года той же дозой.

Тифим Ви. Очищенный капсулярный Vi-полисахарид *Salmonella typhi* (0,025 мг/мл) и консервант фенол. Вакцинация обеспечивает формирование иммунитета к *Salmonella typhi* у 75%, сохраняющегося не менее 3 лет. Доза: 0,5 мл п/к или в/м однократно, ревакцинация через 3 года той же дозой.

Вакцина желтой лихорадки живая сухая. Лиофилизированная вирусосодержащая суспензия ткани куриных эмбрионов, зараженных аттенуированным вирусом желтой лихорадки штамм 17Д, очищенная от клеточного детрита. Иммунитет развивается через 10 суток после вакцинации у 90-95% и сохраняется не менее 10 лет; показания: профилактика желтой лихорадки у взрослых и детей с 9 месяцев, постоянно проживающих в эндемичных районах по заболеваемости желтой лихорадкой или перед поездкой в эти районы.

Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая сухая для профилактики по эпидпоказаниям сыпного тифа у взрослых, вводят подкожно, ревакцинация через 2 года. Содержит живые риккетсии авирулентного штамма, выращенного на куриных эмбрионах.

Вакцина сыпнотифозная химическая сухая для профилактики у лиц в возрасте 16-60 лет по эпидемическим показаниям, вводят подкожно. Содержит антигены риккетсий.

Вакцины против особо опасных инфекций. *Вакцина сибиреязвенная живая сухая* для профилактики сибирской язвы – прививка плановая и по эпидемическим показаниям, применяется в различных дозах на кожно или подкожно, скарификационно двукратно с ревакцинацией через 1 год. Содержит живые споры вакцинного штамма СТИ-1.

Вакцина туляремийная живая сухая для профилактики туляремии – прививка плановая или по эпидемическим показаниям, на кожно или внутрикожно, ревакцинация – через 5 лет (при отсутствии реакции на тулярин – аллерген из бактерии).

Вакцина чумная живая сухая EB для профилактики чумы по эпидпоказаниям, начиная с 6-летнего возраста, вводят подкожно, внутрикожно или на кожно, или ингаляционно. Иммунитет до 1 года.

Вакцина чумная живая сухая для перорального применения. В 1 таблетке (прививочная доза) 20-100 млрд живых микробов вакцинного штамма чумного микроба EB линии НИИЭГ. Вызывает развитие напряженного иммунитета через 3 недели сроком до 1 года. 1 таблетку рассасывают или разжевывают (не проглатывать).

Вакцина холерная корпускулярная инактивированная сухая. Содержит в 1 мл 80 млрд инактивированных холерных вибрионов (классических или Эль-Тор). Развивается иммунитет на срок до 6 месяцев. Дозы: вакцину ресуспендируют в 0,9% растворе натрия хлорида из расчета 1 доза в 0,5 мл и вводят в подлопаточную область (шприцем) или в область дельтовидной мышцы (безыгольным инъектором) двукратно с интервалом 7-10 суток. Ревакцинация - через 6 месяцев однократно в той же дозе.

Вакцина холерная (холероген-анатоксин и O-антиген) сухая и жидкая для профилактики холеры по эпидпоказаниям. В 1 мл содержится 5 мг белка, 2400 ЕС холерогена-анатоксина и 90 усл. ЕД O-антигена. Вызывает развитие антибактериального и анатоксического иммунитета на срок до 6 месяцев. Вводят однократно и ревакцинацию проводят не ранее чем через 3 месяца после вакцинации.

Вакцина желтой лихорадки живая сухая для профилактики с 9-месячного возраста по эпидпоказаниям.

Противовирусные вакцины

Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей и взрослых содержит аллантоисную жидкость куриных эмбрионов, зараженных ослабленными вирусами гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В, вводится однократно распылителем. Содержит лептон, мономицин, нистатин. Противопоказана при аллергии к этим препаратам и к куриному белку.

Вакцина гриппозная хроматографическая инактивированная жидкая для профилактики гриппа А и В у взрослых, вводится подкожно.

Грипповак СЕ-АЖ, инактивированная формалином поливалентная субъединичная гликопротеидная вакцина, включает 7 штаммов вируса гриппа.

Гриппол – вакцина гриппозная тривалентная полимервакцина субъединичная, состоит из протективных антигенов Н и N вирусов гриппа типов А и В, связанных с иммуностимулятором – полиоксидонием. Содержит в 0,5 мл (1 доза) по 5 мкг гемагглютинина каждого из трех штаммов вируса гриппа

типов А (Н1N1 и Н3N2) и В. Дозы: детям от 6 месяцев до 3 лет 0,5 мл двукратно в переднебоковую часть бедра с интервалом 3-4 недели. С 3 лет и взрослым 0,5 мл однократно, в/м или глубоко п/к в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

Ваксигрип содержит очищенные белки вирусов гриппа типа А (Н1N1), А (Н3N2) и В, расщепленных октоксиалом-9, инактивированные формалином. Концентрирована и очищена ультрафильтрацией и зональным центрифугированием в градиенте плотности сахарозы. В 1 дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинина каждого подтипа (типа), консервант – мертиолят, содержится только во флаконах. дозы: взрослым 0,5 мл глубоко п/к или в/м в верхнюю 1 треть наружной поверхности плеча на несколько сантиметров ниже плечевого сустава однократно. Детям 6-47 месяцев по 0,25 мл двукратно с интервалом 4-6 недель (детям, ранее иммунизированным гриппозной вакциной однократно).

Флюарикс – расщепленная гриппозная вакцина, содержит очищенные белки вирусов гриппа типа А (Н1N1), А (Н3N2) и В, инактивированные формалином. В 1 дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинина каждого подтипа, консервант – мертиолят. Показания: активная профилактика гриппа с 6 месяцев. Дозы: взрослым и детям старше 6 лет 0,5 мл глубоко п/к или в/м в верхнюю треть наружной поверхности плеча однократно. Детям 1-6 лет по 0,25 мл двукратно с интервалом 4-6 недель (детям, ранее иммунизированным гриппозной вакциной, однократно). Форма: шприцы 0,5 мл.

Инфлювак – субъединичная вакцина. В 1 дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинина подтипов А (Н1N1 и Н3N2) и типа В. Инактивация формалином, консервант – мертиолят. Дозы: 0,5 мл глубоко п/к или в/м однократно. Лицам с иммунодефицитами и детям до 6 лет по 0,5 мл двукратно с интервалом не менее 4 недель. Форма выпуска: шприцы, 0,5 мл.

Вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная инактивированная адсорбированная жидкая (ГЕП-А-ин-ВАК). Инактивированные вирионы гепатита А (штамм ЛБА-86), выращенные на культуре перевиваемых клеток 4647, очищенные, концентрированные и адсорбированные на алюминия гидроксиде. Одна доза для взрослых содержит не менее 50 ИФА ЕД антигена вируса гепатита А, для детей и подростков 25 ИФА ЕД, консерванта не содержит. Дозы: взрослым (старше 18 лет) по 0,5 мл (50 ИФА ЕД), детям и подросткам по 0,25 мл (25 ИФА ЕД) двукратно в/м с интервалом 6 месяцев.

Хаврикс 720. Доза (0,5 мл) содержит 720 ЕД антигена вируса гепатита А (штамм НМ 175), инактивированного формальдегидом и адсорбированного на алюминия гидроксиде, и следы неомицина. Консервант – 2-феноксиэтанол.

Вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая для профилактики рецидивов и лечения тяжелой, длительно текущей герпетической инфекции. Содержит убитые формалином вирусы простого герпеса I и II типов, выращенные в культуре фибробластов куриных эмбрионов (имеется гентамицин). Вводятся в период ремиссии внутривенно по 0,1-0,2 мл 5 раз с интервалом 3-4 дня.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная для профилактики у детей и взрослых в эндемических районах, вводят подкожно или внутримышечно. Лиофилизированная взвесь антигена вируса клещевого энцефалита, выращенного в культуре клеток куриного эмбриона и инактивированного формалином в конечной концентрации 0,2%. Содержит бычий сывороточный альбумин. Доза: по 0,5 мл глубоко п/к или в/м (в область дельтовидной мышцы плеча) двукратно с интервалом 5-7 месяцев (допустимо сокращение интервала до 2-х месяцев). Ревакцинацию проводят однократно через 1 год после первичного курса, далее каждые 3 года.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная Энцепур. В 1 дозе (0,5 мл) 1,5 мкг инактивированного вируса клещевого энцефалита, выращенного в культуре клеток куриного эмбриона, 1 мг алюминия гидроксида, не более 0,005 мг формальдегида, а также следовые количества неомицина, хлортетрациклина, гентамицина. Дозы: по 0,5 мл в/м (предпочтительно в дельтовидную мышцу). Курс вакцинации состоит из основной вакцинации и ревакцинации. Основную вакцинацию можно проводить по двум схемам. Схема А: две инъекции с интервалом 1-3 месяца, третья – через 9-12 месяцев после второй. Прививки начинают в осенне-зимний период. Схема В (быстрая): две инъекции с интервалом 7 суток, третья – через 21 сутки после первой, четвертая – через 9-12 месяцев.

Вакцина японского энцефалита культуральная инактивированная жидкая для профилактики у взрослых в эндемичных районах, курс вакцинации – 3 инъекции с интервалом 7-10 и 60 дней.

Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая содержит вирус бешенства (штамм «Внуково-32») 0,5 МЕ, инактивированный ультрафиолетовыми лучами (добавлен канамицин и бычий сывороточный альбумин), применяют для профилактической вакцинации сотрудников лабораторий, работающих с вирусом бешенства, и для лечения. Курс инъекций при лечении зависит от тяжести укусов. При тяжелых или средней тяжести укусах применяют в сочетании с антирабическим иммуноглобулином.

Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая. Для профилактики бешенства у ветеринаров, собаководов, животноводов, охотников, лаборантов. Лечебная и профилактическая иммунизация укушенных, оцарапанных, ослоненных бешеными животными. Курс применения – внутримышечно по 1 мл на 0; 3; 7; 14; 30; 490 сутки после укуса. При тяжелых и средней тяжести укусах, требующих применения антирабического гамма-глобулина, применяется неконцентрированная вакцина.

Содержит штамм фиксированного вируса бешенства Внуково32, выращенного в культуре клеток почек сирийских хомяков, инактивирован УФО и формальдегидом. В 1 мл не менее 2,5 МЕ и канамицин сульфат.

Рабипур. Инактивированный вирус бешенства (штамм Flury Lep), выращенный на культуре клеток куриных фибробластов. В 1 дозе не менее 2,5 МЕ. Содержит хлортетрациклин, гентамицин, амфотерицин. Дозы: по 1 мл в дельтовидную мышцу (детям раннего возраста в переднебоковую область бедра). При высокой вероятности инфицирования (например, множественные укусы, их локализация в области головы, позднее начало лечения) первую дозу необходимо увеличить в 2 раза. Профилактическая иммунизация: препарат вводят 4 раза (0, 28, 56, 365-е сутки или 0, 7, 21, 365-е сутки). Лицам, прошедшим лечебно-профилактическую иммунизацию, прививки проводят по сокращенному курсу.

Лечебные вакцины

После вакцинации стимулируется как специфический, так и неспецифический иммунитет. Поэтому многие вакцины используют с лечебной целью как иммуномодуляторы при лечении не только заболеваний с этиологически определенным микроорганизмом, но и вне такой связи как иммуностимуляторы. В данном разделе приводятся лечебные вакцины специфического назначения.

Вакцина бруцеллезная лечебная. В 1 мл 1 млрд. убитых нагреванием бруцелл *Brucella abortus* и *Brucella melitensis* в отношении 2:1, консервант – фенол. Вакцина стимулирует реакции специфического иммунитета, обеспечивающие лечебный эффект. Показания: лечение острого, подострого и хронического бруцеллеза в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Дозы: вакцину вводят только в стационаре в/к или в/в медленно в возрастающих дозах. Минимальная доза для внутривенного введения – 200 тыс., максимальная – 250 млн. микробных клеток. В/к вводят в разные точки, отстоящие друг от друга на 40-60 мм (в области суставов плеча и бедра), в объеме 0,1 мл; минимальная доза – 200 тыс., максимальная – 300 млн. микробных клеток. При нормальной реактивности вводят по 1, 5, 10, 15, 20, 25 и 50 млн. микробных тел с интервалами 3-5 суток. При гиперреактивности интервал между введением увеличивают до 3-5 суток. При введении бруцеллезной вакцины эффект наступает после 4-5 инъекций и проявляется в улучшении общего состояния, уменьшении признаков интоксикации, болевых ощущений.

Вакцина гонококковая. Взвесь инактивированной при 56°C культуры гонококков в 0,9% раствора натрия хлорида. Убитая гонококковая вакцина является стимулятором активного иммунитета против гонококковой инфекции, однако иммунологические сдвиги под ее влиянием на современном уровне не изучены. Показания. Применение показано при недостаточной эффективности антибиотикотерапии, при вяло протекающих рецидивах, свежих торпидных и хронических формах заболевания, у мужчин с осложненной и у женщин с восходящей гонореей (при стихании острых воспалительных явлений), в гинекологической практике при лечении воспалительных процессов. Применяется также для диагностики в качестве провокационного теста. Дозы: вакцину вводят в/м в ягодичную область или п/к. Начальная доза при осложненной гонорее 0,2-0,3 мл, при торпидной и хронической формах – 0,3-0,4 мл. Препарат вводят с интервалом 1-2 суток в зависимости от реакции, дозу увеличивают каждый раз на 0,15-0,3 мл. При обследовании на гонорею больных с хроническими заболеваниями мочеполовых органов в качестве провокации вводят 0,5 мл вакцины (если вакцина применялась во время лечения, то для провокации назначается двойная последняя терапевтическая доза, но не более 2 мл). В гинекологической практике в первый день вводят 0,3 мл, ежедневно увеличивают дозу на 0,1 мл и доводят до 1 мл, затем ежедневно уменьшают на 0,1 мл и доводят до 0,3 мл.

Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий. В 1 мл 12±2 ЕС стафилококкового анатоксина. Вызывает образование специфических антител к экзотоксину стафилококка и обладает иммуномодулирующими свойствами. Показания: специфическая иммунотерапия взрослых, страдающих острой или хронической стафилококковой инфекцией. Дозы: вводят п/к под угол лопатки. Полный курс лечения включает 7 инъекций с интервалом 2 суток в нарастающих дозах: 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2 и 1,5 мл. При быстром клиническом эффекте курс можно сократить до 5 инъекций.

Вакцина стафилококковая лечебная жидкая. Комплекс растворимых термостабильных антигенов, полученный из взвеси микробных клеток стафилококка, прогретых при 100°C в течение 1 часа. Показания: лечение гнойничковых заболеваний кожи стафилококковой этиологии (фурункулов, карбункулов, гидраденитов, пиодермии и др.). Дозы: вводят п/к в область плеча или в подлопаточную область ежедневно. Начальная доза 0,2 мл (взрослым и детям с 7 лет) или 0,1 мл (детям от 6 месяцев до 7 лет), затем ежедневно в течение 8 суток увеличивают дозу на 0,1 мл (всего 9 инъекций). Каждую последующую инъекцию делают на расстоянии 20-30 мм от места предыдущей или в другую руку. После лечения антифагином ремиссия в течение года и более была у 23,4% больных. Эти данные не отличались от тех, которые были получены в группе больных, получавших только традиционную терапию.

Вакцина стафилококковая сухая для иммунотерапии. Стафилококковая вакцина сухая для иммунотерапии состоит из водорастворимых антигенов стафилококка. Препарат получен методом водной экстракции из специально селекционированных штаммов *Staphylococcus aureus*, обладающих высокой

иммуногенностью, низкой вирулентностью и слабыми сенсибилизирующими свойствами. Вакцина является комплексом антигенов *Staphylococcus aureus* белково-полисахаридной природы, полученных из 4-х штаммов стафилококка. Антигенные препараты лиофильно высушены в сахарозо-желатиновом стабилизаторе. Вакцина не содержит консервантов. Обладает антигенспецифической активностью в отношении стафилококка, индуцирует у привитых выработку антител. Наряду со специфическим действием является активным иммуномодулятором, стимулируя неспецифическую реактивность организма. Применяют для лечения больных с затяжной хронической стафилококковой инфекцией или при ее ассоциации с инфекциями другой этиологии. Дозы: вакцину вводят под кожу нижнего угла лопатки. Место введения обрабатывается раствором йода или спиртом. Минимальный курс состоит из 5 инъекций с интервалом 3-4 суток. Доза вакцины на 1-ю инъекцию – 0,1 мл, на последующие 0,2 мл. При недостаточно выраженном эффекте и отсутствии реакции на 4-5-ю инъекции вакцины (температурные реакции не более 37,5°C и местные реакции не более 50 мм в диаметре) можно продлить введение вакцины до 8-10 инъекций дозой 0,2 мл. Введение вакцины вызывало существенное увеличение титра антител к стафилококку, повышение уровня IgA в сыворотке крови, снижение эозинофилов, увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов.

СолкоТриховак. Лиофилизат инактивированных лактобацилл; *Philus* – *L. rhamnosus. Lvaginalis. L. fermentum. L. salivaris*, желатин, консервант – фенол. Повышает титр гуморальных антител, неспецифических sIgA антител в секрете влагалища. Усиливает защитные механизмы, обеспечивает защиту от рецидива и реинфекции. Показания: профилактика и лечение рецидивирующего неспецифического бактериального вагиноза и трихомониаза у женщин. Дозы: по 0,5 мл в/м трехкратно с интервалом 2 недели, ревакцинация однократная через 2 года. Вакцина эффективна в случаях, не поддающихся лечению обычными методами. Вакциноterapia сокращает частоту, длительность и тяжесть рецидивов и реинфекции при профилактике и лечении рецидивирующих заболеваний влагалища бактериальной этиологии.

СолкоУровак. Лиофилизат инактивированных бактерий *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus faecalis*, реполимеризированный желатин, консервант – мертиолят, растворитель – 1 мг геля алюминия фосфата в 0,9% растворе натрия хлорида. Повышает титр специфических антител в сыворотке и IgA во всей мочевыводящей системе, усиливает защитные механизмы, обеспечивает защиту от рецидивов и реинфекций. Профилактика и лечение рецидивирующих инфекционных заболеваний мочевых путей бактериальной этиологии у взрослых. Вакцина эффективна в случаях, резистентных к лечению обычными методами. В остром периоде инфекции не служит заменой антибиотикотерапии. Доза: по 0,5 мл в/м трехкратно с интервалом 1-2 недели, ревакцинация однократно через 1 год.

Поликомпонентная вакцина ВП-4 Иммуновак. Лиофилизированные комплексы антигенов *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Escherichia coli*, полученные воздействием гидроксиламином или водной экстракцией. Вызывает выработку антител к *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Escherichia coli* и повышает неспецифическую резистентность организма. Корректирует содержание Т-лимфоцитов, усиливает синтез IgA и IgG в крови sIgA в слюне, увеличивает экспрессию интерлейкина-2 и интерферона. Иммуноterapia взрослых и детей в возрасте от 3 лет с хроническими воспалительными и обструктивными заболеваниями органов дыхания: абсцесс легкого, хронический бронхит (обструктивный и необструктивный), хроническая пневмония, бронхиальная астма. Применение вакцины также показано для профилактики ОРЗ у взрослых и у детей. Дозы: вакциноterapia проводят на фоне получаемой лекарственной терапии. Взрослым вакциноterapia проводят назально – п/к или назально-пероральными методами. Детям только назально-перорально.

Клинический эффект вакциноterapia у 44 детей со смешанной формой бронхиальной астмы, получавших ВП-4 назально-пероральным методом, составил 71,1%. Наряду с положительным влиянием на течение основного заболевания, вакциноterapia ВП-4 у детей способствовала снижению в течение года в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ, в 3,5 раза бронхитом и пневмонией и соответственно к сокращению приема антибиотиков в 2,2 раза.

Клиническое наблюдение в течение года проводили за 40 длительно и часто болеющими детьми (8 раз в год, длительность эпизодов 16 дней), получавшими ВП-4. Отличный и хороший эффект отмечен у 72,5% детей, получавших ВП-4.

Как при п/к, так и при назально-пероральном введении ВП-4 происходила нормализация содержания лимфоцитов CD72, CD3, CD16, CD4, CD8. Увеличивался титр антител в слюне к компонентам вакцины и уровень sIgA как при п/к, так и при назально-пероральном введении ВП-4.

Иммунные антисыворотки и иммуноглобулины

Серотерапия и серопрфилактика – использование препаратов сыворотки крови с целью лечения или профилактики инфекционных заболеваний. Иммунные сыворотки и иммуноглобулины применяют при многих инфекциях как с целью экстренной иммунопрфилактики (при непосредственной угрозе заболевания), так и с целью иммуноterapia для создания искусственного пассивного иммунитета.

Гетерологичные (ксеногенные) антисыворотки

Гетерологичные (ксеногенные) антисыворотки получают путем гипериммунизации лошадей и других животных, от которых можно забрать достаточно много крови. Существуют *антимикробные* и *антитоксические* сыворотки. С целью иммунотерапии антитоксические сыворотки применяются наиболее часто. Их получают путем многократной иммунизации лошадей соответствующим анатоксином. Затем сыворотки концентрируют и очищают от балластных веществ методом ферментирования и диализа. Силу антитоксических сывороток измеряют в международных единицах (МЕ) по способности нейтрализовать определенную дозу токсина. К антитоксическим относятся противодифтерийная, противостолбнячная, противогангренозная, противоботулиническая и противостафилококковая сыворотки.

Антитоксические сыворотки необходимо вводить как можно раньше от начала заболевания, так как антитела способны нейтрализовать токсин только до его адсорбции на клетках-мишенях. Сыворотки вводят после обязательного предварительного определения аллергии к *лошадиному белку*, поскольку они могут вызывать шок и сывороточную болезнь, особенно при повторном введении. Для этого вводят внутривенно на предплечье лошадиную сыворотку в разведении 1:100 в объеме 0,1 мл. Результат учитывают через 20-30 минут. При отсутствии выраженной кожной реакции (менее 1 см в диаметре) вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки подкожно. При отсутствии реакции вводят остальную дозу.

Новым направлением получения гетерологичных антител являются моноклональные антитела, получаемые из мышинных гибридом.

Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная применяется для профилактики и лечения столбняка. Получают после иммунизации лошадей столбнячным анатоксином. В целях *профилактики* она применяется при травмах с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Сыворотку вводят подкожно в дозе 3000 международных единиц (МЕ). Не подлежат профилактической иммунизации с помощью сыворотки лица, которым проведена иммунизация одним из препаратов, содержащих столбнячный анатоксин, менее, чем 2 года назад. Сыворотка противопоказана лицам с аллергией на лошадиный белок или которым ранее вводили данную сыворотку; таким необходим донорский противостолбнячный иммуноглобулин. С *лечебной целью* антистолбнячная сыворотка вводится при появлении первых симптомов столбняка в возможно более ранние сроки, в дозе 100-200 тыс. МЕ, внутривенно или в спинномозговой канал, капельным методом и 5-10 тыс. МЕ внутримышечно в ткани, окружающие рану.

Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная применяется с лечебной целью по медицинским показаниям после внутривенной пробы. Получают после иммунизации лошадей дифтерийным анатоксином. При тяжелой клинической форме дифтерии или в запущенных случаях сыворотку вводят в дозе 30-150 тыс. МЕ, подкожно, внутримышечно или внутривенно в область ягодиц или бедер.

Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е очищенные концентрированные жидкие используются с лечебной целью, а также в ряде случаев для профилактики ботулизма. Их введение необходимо после кожной пробы (0,1 мл 1:100) в возможно более ранние сроки после постановки диагноза ботулизма. До выявления типа возбудителя, проводится лечение поливалентной сывороткой типов А, В, Е, которая вводится в дозе 10 тыс. МЕ, разведенная в 200 мл подогретого раствора хлорида натрия, внутривенно, дозы увеличивают при тяжелой форме.

С *профилактической целью* здоровым людям, употребившим пищевой продукт, вызвавший заболевание ботулизмом, противоботулиническая сыворотка типов А, В, Е вводится в дозе 5 тыс. МЕ внутримышечно однократно.

Сыворотка антитоксическая противогангренозная поливалентная очищенная концентрированная жидкая выпускается в виде поливалентного препарата к токсинам *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*. С профилактической целью сыворотка применяется при ранениях различного характера, сопровождающихся большим повреждением мышечной ткани, осложненных открытых переломах, при загрязнении ран землей в случаях огнестрельных ранений. Доза сыворотки для профилактики – 30 тыс. МЕ (по 10 тыс. МЕ каждого компонента). Для лечения больных газовой гангреной используются значительно большие дозы – не менее 150 тыс. МЕ (по 50 тыс. МЕ каждой моновалентной сыворотки), которые вводятся внутривенно 1 мл за 5 мин, затем 1 мл/мин (после проверки кожной пробой на чувствительность к лошадиному белку).

Противосинегнойный иммуноглобулин готовится из сыворотки овец, применяют при тяжелой синегнойной инфекции.

Имуноглобулин антирабический из сыворотки лошади жидкий выделяют из сыворотки крови лошадей, иммунизированных вакциной против бешенства. Он применяется немедленно в комбинации с антирабической вакциной при заболевании или укусах человека подозрительным или бешеным животным по 40 МЕ/кг вокруг ран и в их глубину и внутримышечно в места, куда не вводили вакцину.

Имуноглобулин против клещевого энцефалита из сыворотки лошадей жидкий предназначен для профилактики клещевого энцефалита в случае присасывания клещей в очагах клещевого энцефалита. Вводится однократно в возрастной дозировке. Обязательно проведение внутривенной пробы с разведенным иммуноглобулином.

Иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки волов, гипериммунизированных лептоспирозным антигеном – смесью убитых культур штаммов 6 серологических групп лептоспир. Препарат применяют в острый период с первого дня заболевания, особенно при тяжелых формах, вводится внутримышечно. Для взрослых и детей с 14 лет – 5,0-10,0 мл, для детей 8-13 лет – 3,0 мл. Общая доза для взрослых и детей с 14 лет не должна превышать 20,0-30,0 мл, для детей 8-13 лет – 10,0 мл. Обязательно проведение внутрикожной пробы с противолептоспирозным иммуноглобулином, разведенным 1:100.

Глобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий содержит антитела к возбудителю сибирской язвы. С профилактической целью препарат вводят внутримышечно однократно в возможно короткие сроки после подозреваемого заражения в дозе 20-25 мл взрослым, 12 мл – подросткам и 5-8 мл детям до 14 лет. Лечебная доза составляет 30-50 мл при среднетяжелом и тяжелом течении болезни и 75-100 мл при сепсисе. Проведение внутрикожной пробы с иммуноглобулином, разведенным 1:100 в дозе 0,1 мл, перед введением глобулина обязательно.

Лактоглобулин противоколипротейный коровий для перорального применения сухой представляет собой очищенную фракцию глобулинов молозива иммунизированных коров. Содержит антитела к патогенным *Escherichia coli* серогрупп O₂₆, O₅₅, O₁₁₁, O₁₁₉, *Proteus vulgaris* серогруппы O₄₃ и *Proteus mirabilis* серогруппы O₃₅. Лактоглобулин принимают за 20-30 мин до кормления. Содержимое флакона разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на одну дозу препарата. Препарат назначают детям в возрасте до 6 месяцев – по 2 дозы 2 раза в сутки в течение 7-14 суток; в тяжелых случаях можно увеличить кратность приема препарата до 3 раз в сутки и продлить курс лечения до 21 дня.

Лактоглобулин против условно-патогенных бактерий и сальмонелл коровий для перорального применения сухой содержит антитела к сальмонеллам группы В (*S. typhimurium*) и Д (*S. enteritidis u dublin*), протее (*S. mirabilis u vulgaris*), клебсиелле пневмонии и псевдомонас аеругиноза, обладающие выраженным антибактериальным и антитоксическим действием. Для лечения диарейных заболеваний и дисбактериозов у детей, вызванных вышеперечисленными бактериями, принимают за 20-30 мин до кормления. Содержимое флакона разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на одну дозу препарата. Препарат назначают детям в возрасте до 6 месяцев – по 2 дозы 2 раза в сутки в течение 7-14 суток; в тяжелых случаях можно продлить курс лечения до 21 дня.

Аллогенные антисыворотки

Другой путь создания пассивного искусственного иммунитета – это получение препаратов специфических антител на основе использования *аллогенных сывороток*. Начало этим работам положило применение сыворотки доноров с целью профилактики кори, а также успешное использование их цельной крови, плазмы или сыворотки для лечения ряда заболеваний инфекционной этиологии.

Аллогенные антисыворотки получают из донорской или плацентарной крови. Из них выделяют очищенные и концентрированные иммуноглобулины.

Препараты иммуноглобулинов, полученные из нормальной или иммунной сыворотки в настоящее время широко применяются в медицинской практике. Их вводят *внутримышечно*, а специальные, дезагрегированные иммуноглобулины – *внутривенно*.

Нормальный донорский или плацентарный иммуноглобулин содержит много антител различной специфичности, направленных против всех инфекций, перенесенных донором, или образовавшихся в результате вакцинации. Как правило, такие иммуноглобулины используются для иммунотерапии тяжелых, вялотекущих инфекций.

Из сыворотки крови специально иммунизированных доноров получают *гипериммунные иммуноглобулины* целенаправленного действия. Другой путь – отбор сывороток крови доноров, имеющих высокий уровень антител. Эти препараты содержат высокий титр антител к соответствующим возбудителям. Такие специфические иммуноглобулины направленного действия используют для экстренной иммунотерапии и иммунопрофилактики столбняка, гриппа, клещевого энцефалита, стафилококковой инфекции.

Противостолбнячный донорский иммуноглобулин используют для экстренной профилактики столбняка у людей с повышенной чувствительностью к лошадиному белку.

Противоэнцефалитный иммуноглобулин получают из сыворотки крови людей, проживающих в природных очагах клещевого энцефалита и имеющих достаточно высокий титр специфических противовирусных антител. Такой препарат вводят в случае появления клещей на теле человека, находившегося в эндемичном районе.

Иммуноглобулиновые фракции сывороток крови человека, содержащие оттитрованные антитела к инфекционным агентам (противостафилококковые, противогриппозные, противооспенные и др.). Их получают несколькими способами – путем сбора сыворотки от реконвалесцентов, специально иммунизированных доноров крови и из препаратов плазмы с высоким содержанием специфических антител, полученных после массовой иммунизации населения по эпидпоказаниям, или после вспышки инфекции (например, гриппозной). Из приготовленных в это время серий иммуноглобулина из плацентарного сырья отбирают препараты с высоким содержанием антител.

Все выпускаемые в настоящее время препараты иммуноглобулинов, изготовленные из крови человека, проверяются на отсутствие антигенов вирусов гепатита и ВИЧ-инфекции.

Различают:

- стандартные (поливалентные) иммуноглобулины, преимущественно класса IgG
- препараты, содержащие IgG и обогащенные IgM или IgA
- гипериммунные препараты иммуноглобулинов, обогащенные IgG-антителами против конкретных инфектов.

Препараты внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) показаны для *заместительной терапии* при первичных иммунодефицитах (агаммаглобулинемия), при тяжелых гнойно-септических заболеваниях. Суточные дозы для лечения – 400 мг/кг внутривенно капельно или инфузионно по 1 мл/кг/час недоношенным и 4-5 мл/кг/час доношенным детям. Недоношенным детям с массой тела менее 1500 г и уровнем IgG 3 г/л и ниже ВИГ вводят для профилактики инфекций. При иммунодефицитах с низким уровнем IgG в крови вводят до достижения его концентрации не ниже 4-6 г/л. При тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях вводят ежедневно 3-5 инъекций или через день до 2-2,5 г/кг отечественного или 1-1,5 г/кг импортного препаратов.

Существуют препараты иммуноглобулины различного производства (интраглобин, пентаглобин, октагам и др.).

Пентаглобин – обогащен IgM. Среди IgM имеются антитела против грамотрицательных и других бактерий, они эффективны как опсонины и индукторы комплементзависимого лизиса.

Иммуноглобулин человека нормальный выпускается в ампулах в виде 10%-ного раствора иммунологически активной фракции белка. Он применяется для профилактики кори, инфекционного гепатита, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита потому, что обычно содержит небольшое количество антител против этих инфектов.

Иммуноглобулин человеческий противогриппозный выделяют из донорских сывороток; он предназначен для лечения токсических форм гриппа и предупреждения его осложнений.

Готовые коммерческие серии препаратов иммуноглобулина содержат значительные титры антител к вирусам гриппа различных типов, к аденовирусам. Содержание антител в гамма-глобулине зависит от сезона года и от того, предшествовала ли получению препарата эпидемия.

Следующую группу иммуноглобулинов составляют препараты специфического целенаправленного действия, полученные из крови человека и предназначенные для лечения стафилококковой инфекции, клещевого энцефалита и гриппа.

Антистафилококковый иммуноглобулин человека выпускается двух видов – донорский и плацентарный. Первый получают из плазмы доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином, второй – путем отбора плацентарного сырья с высоким титром противостафилококкового антитоксина. Оба препарата выпускаются в ампулах по 5,0 мл, содержание стафилококкового антитоксина составляет 100 МЕ. Показанием к применению препарата служит наличие заболевания, вызванного патогенными стафилококками, не поддающегося лечению антибиотиками и химиопрепаратами, а также противопоказания к введению последних.

Противостолбнячный иммуноглобулин из донорской плазмы используют наряду с противостолбнячной сывороткой, изготавливаемой из плазмы гипериммунизированных лошадей. С целью его получения предварительно отбирают доноров из числа лиц, иммунизированных столбнячным анатоксином. Доноров иммунизируют повторно столбнячным анатоксином и через 3 недели из их крови выделяют гамма-глобулиновую фракцию. Следует отметить, что только у половины иммунизированных доноров сыворотки имеют достаточное количество столбнячного антитоксина (12-14 МЕ на 1 мл).

Иммуноглобулин для профилактики и лечения клещевого энцефалита готовят из сывороток крови иммунизированных доноров с повышенным уровнем антител к вирусу клещевого энцефалита. В случаях присасывания клещей вводят в/м однократно – 1 мл 10% раствора детям до 12 лет, от 16 лет и старше – по 3 мл. Для лечения вводят по 3 мл в/м через 10-12 час первые 3 дня.

В России зарегистрирован «ФСМЕ-булин» (Австрия). Вводят по 0,05 мл/кг – 0,1 мл/кг.

Специфический противоцитомегаловирусный иммуноглобулин (цитотект) применяют: при острой ЦМВ инфекции у недоношенных новорожденных и грудных детей; по показаниям детям с первичными и вторичными иммунодефицитами; для лечения ЦМВ инфекции у реципиентов после трансплантации костного мозга или органов и тканей. Выпускается по 10, 20, 50 мл. Вводят внутривенно капельно (1 мл/мин) по 2-4 мл/кг/сутки 50 ЕД/кг через 1-3 дня 3-5 инъекций.

Специфический противогепатитный иммуноглобулин (неогепатект) используют: для профилактики гепатита В у новорожденных от матерей-носительниц HBs Ag (параллельно применяют HBs вакцину); для экстренной профилактики гепатита В в случаях вероятного инфицирования. Выпускается 10% раствор в ампулах по 2 мл и 10 мл. Вводят внутривенно детям по 20 МЕ 0,4 мл/кг (не менее 2 мл). При титре антител к HBsAg более 10 МЕ/л препарат не вводят.

Антиген – иммуноглобулин против вирусного гепатита В (против HB_s Ag). Показания: как предыдущий. Новорожденным – по 14-20 МЕ/кг; для профилактики взрослым – 6-8 МЕ/кг.

Иммуноглобулин антиротавирусный человека донорский применяют перорально детям до 3-х лет.

Иммуноглобулин против вируса Variiella zoster применяют ослабленным больным с иммунодефицитами после иммуносупрессии, пересадки костного мозга.

Иммуноглобулин против респираторного синцитиального вируса назначают в/в недоношенным и детям с бронхолегочной дисплазией.

Сыворотка молозивная человека, очищенная жидкая (чигаин) применяется детям наружно при респираторных инфекциях: по 3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день 5-10 дней; по 1 капле в глаза при конъюнктивитах; для обработки полости рта при стоматитах.

Разработаны препараты антител третьего поколения *на основе моноклональных антител*, получаемых из антигелообразующих гибридных клеток животных и человека. Внедрение таких препаратов позволит решить многие проблемы лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Основным направлением их применения является подавление возбудителя или модификация иммунного ответа путем связывания некоторых ключевых его факторов моноклональными антителами. Например, получены такие антитела против респираторно-синцитиального вируса; ФНО α для подавления воспаления при сепсисе и др.

11. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ БОЛЕЗНИ

Представление о том, что инфекция – процесс, полностью зависимый от микроорганизма, доминирует в сознании врачей. Те же, нередко важнейшие нарушения в системе иммунитета организма, которые предшествуют ей, т.е. иммунодефициты, игнорируются. Отсюда и главная лечебная доктрина – любыми способами уничтожить микроорганизм, что вызывает появление все более резистентных его вариантов, а попытки «стерилизации» макроорганизма индуцируют дисбиозы и хронические формы иммунопатологии (Новиков Д.К., 1999).

Иммунодефицитная болезнь (ИДБ) – врожденный, генетический или приобретенный структурный и/или функциональный дефицит какого-то звена в системе иммунитета, клинически проявляющийся рецидивами инфекции, вызванной условно-патогенными вирусами, бактериями, грибами, паразитами (Новиков Д.К., 2003).

Иммунодефицит – генетический и/или лабораторный признак дефекта (недостаточности) звена иммунитета с клиническими или без клинических проявлений.

Не рекомендуются неопределенные понятия: «иммунодефицитное состояние», «иммунологическая недостаточность», так как их нельзя диагностировать или лечить как болезнь.

Общие признаки иммунодефицитной болезни

1. Наличие острого или рецидивирующего (хронического) инфекционного процесса любой локализации.
2. Выявление вирусов, условно-патогенных бактерий и/или грибов в очаге поражения.
3. Клинические признаки – стигмы, характерные для первичных иммунодефицитов у детей.
4. Наличие причин (иммуносупрессивных факторов), вызвавших приобретенную ИДБ.
5. Лабораторные признаки иммунодефицита, подтвержденные в динамике.
6. Эффективность иммунокорректирующей терапии.

Два последних (5, 6) признака являются дополнительными, вспомогательными, для диагноза достаточно двух первых признаков в сочетании или без с 3-м и 4-м.

Основным клиническим признаком ИДБ является наличие и конкретные клинические формы инфекционного синдрома – рецидивов и обострений инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами – вирусами, бактериями, грибами, паразитами. Инфекционные синдромы могут сочетаться с синдромами гиперактивации СИ – аллергическими и аутоиммунными. Сыпь при инфекциях тоже проявление аллергии.

Инфекционные синдромы любой локализации – главные клинические «маркеры» иммунодефицитов и служат клиническими проявлениями иммунодефицитной болезни. Связь инфекций, «вызываемых» условно-патогенными микроорганизмами с иммунодефицитом очевидна, т.к. только при его наличии возможна их экспансия. Именно недостаточность противовирусного или антибактериального иммунитета позволяет размножаться микроорганизмам – аутологичным или поступившим извне.

Главное условие возникновения инфекционного процесса – восприимчивость макроорганизма, т.е. недостаточность его иммунитета (иммунодефицит), когда даже условно-патогенный микроорганизм может вызвать инфекцию. Высоковирулентный возбудитель, проникший во внутренние среды организма, может преодолеть резистентность нормального, но не иммунного к нему макроорганизма.

Результатом взаимодействия микробов и макроорганизма может быть **нестерильный иммунитет**, когда факторы патогенности и иммунитет уравновешены, **стерильный иммунитет** – освобождение от инфекта и **инфекция** – размножение вирулентного микроба (рис. с гиперактивацией СИ 11.1). Только при поступлении в здоровый организм большой дозы высоковирулентных микроорганизмов могут преодолеваться его защитные барьеры и иммунитет. В такой ситуации [доза + вирулентность] > [барьеры + иммунитет] – наблюдается **относительный иммунодефицит**, что характерно для особо опасных бактериальных инфекций (чумы, сибирской язвы, холеры), некоторых вирусных инфекций (бешенство, атипичная пневмония и др.). Однако даже при развитии эпидемий чумы в древности, часть людей оставались здоровыми за счет повышенной естественной резистентности и иммунитета. После эффективной вакцинации высоковирулентные микроорганизмы уже не могут преодолеть приобретенный (адаптивный) иммунитет.

Иммунодефицит – относительный или абсолютный – главная причина инфекций, так как при повышении, стимуляции иммунитета после вакцинации возникает резистентность ко многим высоковиру-

лентным возбудителям. Так, путем вакцинации населения была ликвидирована оспа, уносившая миллионы людей, индуцируется невосприимчивость к кори, полиомиелиту, гриппу, гепатиту В, клещевым энцефалитам, желтой лихорадке и другим инфекциям. Это доказывает, что даже высоковирулентные возбудители не могут преодолеть предварительно мобилизованные иммунетные барьеры организма. Следовательно, вирулентность возбудителей инфекций не абсолютна и организм с достаточно высокой степенью специфической и неспецифической активности СИ – т.е. иммунный – в состоянии противостоять ей. Отсюда следует, что резистентность, иммунитет организма, а не вирулентность возбудителя служит определяющим фактором развития любой инфекции. Поэтому «инфекционные болезни» следует рассматривать как «иммунодефицитные инфекционные болезни» или «иммунодефицитные болезни с клиникой инфекций». Основой стратегии их профилактики и лечения должно быть повышение невосприимчивости, активация иммунитета восприимчивого организма.



Рис. 11.1. Соотношение иммунитета человека и вирулентности микроорганизмов (Новиков, 1999)

При *относительном* ИД в здоровом неиммунном организме на инфект развивается острая воспалительная реакция и иммунный ответ, который при лечении и выздоровлении нейтрализует его, после чего обычно возникает адаптивный иммунитет. Если этого не происходит, относительный ИД может стать абсолютным, что приводит к тяжелому исходу. Попытки оценивать острую инфекционно-воспалительную реакцию как нормальный ответ и как бы «физиологическое состояние» это то же, что считать большого здорового, а смерть от такого острого воспаления – естественной смертью. Нормальная, физиологическая работа СИ обеспечивает нейтрализацию инфектов, патогенов без клинических синдромов воспаления и развития генерализованной иммунной реакции, на уровне местных, врожденных или приобретенных факторов иммунитета так, как это происходит в иммунном организме после вакцинации или перенесенной ранее инфекции.

С этих позиций, антимикробная терапия (противовирусная, противобактериальная) имеет значение, с одной стороны, как способ уменьшения инфицирующей дозы возбудителя, приближающий ее к относительно недостаточному иммунетному барьеру, а с другой, – как средство получения антигенов разрушенных микробов стимулирующих иммунитет и повышающих этот барьер.

Что касается условно-патогенных микроорганизмов – абсолютного большинства вирусов, бактерий, грибов, то развитие инфекции при их участии возможно только в иммунодефицитном организме, т.е. при наличии *абсолютного*, а не относительного иммунодефицита какого-то фактора, звена, рецептора или молекулы иммунитета. Поэтому даже при персистенции многих вирусов и бактерий в организме не всегда наблюдается инфекция, если нет ИД.

Следовательно, без иммунодефицита нет инфекции, а она – есть клиническое проявление ИДБ. Поэтому, как и инфекции, ИДБ имеют острое, подострое и хроническое течение.

Различают *первичные и вторичные* иммунодефициты (ИД) и соответственно иммунодефицитные болезни.

Первичные ИД – это генетические аномалии, обычно клинически манифестируются (хотя и не всегда!) у детей. Вторичные ИД возникают у клинически здоровых людей под влиянием различных причин, правда, у многих из них можно выявить генетическую предрасположенность к развитию ИДБ.

Среди как первичных, так и вторичных иммунодефицитов мы выделяем структурные и функциональные.

К *структурным* ИД относятся:

- *органные* – при отсутствии или недостаточности органа иммунитета (аплазия тимуса, аспления, вторичные постспленэктомический и посттонзиллоэктомические синдромы)
- *клеточные* – при отсутствии или неполноценности клеток системы иммунитета, вследствие недодифференцировки какой-то популяции
- *макромолекулярные* – при отсутствии или неполноценности макромолекул (рецепторов, цитокинов), из-за дефектов генов или подавления экспрессии
- *субмолекулярные* – при изменении строения отдельных пептидных цепей рецепторов и цитокинов из-за генных мутаций
- *точечные генные*, приводящие к изменению последовательности или замене отдельных аминокислот в пептидах (замена триптофана на аргинин в γ -цепи ИЛ2R γ и рецепторах других цитокинов)

Функциональными ИД являются:

- «функционально-генетические», возникшие в связи с изменением активности генов цитокинов или их и других клеточных рецепторов (первичные ИД – наличие аллельных вариантов генов, мутации интронных областей, вторичные – изменение активности генов под влиянием вирусов и других агентов)
- функционально-клеточные, появляющиеся из-за нарушений функциональных взаимодействий клеток СИ
- функционально-органные и межсистемные, развивающиеся из-за нарушений регуляции и взаимодействий между различными органами СИ, а также нервной и эндокринной системами.

Эти уровни дефектов СИ во многом определяют методы и тактику диагностики и лечения ИДБ. При структурных генных дефектах, точная локализация дефекта определяется не только отсутствием конечного продукта (например, IgG₂), но структурным генетическим анализом клеток-продуцентов.

При органопатологии СИ (аплазии) достаточно клинического обследования. Функциональные дефекты на уровне активности генов могут выявляться по конечным их продуктам (например, цитокинам), а органические – по изменению количества органоспецифических продуктов (например, ферментов, медиаторов).

Лечение структурных генетических дефектов требует генной терапии, трансплантации гистосовместимых клеток СИ или заместительной терапии недостающим продуктом (например, IgG), тогда как функциональные дефекты могут быть скорректированы иммунотропными препаратами и другими воздействиями.

Первичные иммунодефициты

Наряду с инфекционным синдромом, как основным клиническим признаком, многие генетические ИДБ ассоциированы с неинфекционными проявлениями: аллергическими (дерматиты, экзема и др.); аутоиммунными синдромами, дефектами костей скелета, тромбоцитопенией, атаксией и рядом других поражений различных органов и систем (Караулов, Сидоренко, 2000; Fisher, 2000). Аллергические реакции наблюдаются при селективном дефиците IgA, синдроме Вискотта-Олдрича. Проявления аутоиммунных синдромов разнообразны: тромбоцитопении, нейтропении, СКВ, анемии и др. При ИД чаще, чем в общей популяции, встречаются опухоли. Эта связь обусловлена участием продуктов дефектных генов во многих метаболических процессах, а не только в иммунных реакциях.

Иммунодефицит не всегда проявляется клинически как болезнь из-за высоких компенсаторных возможностей СИ. Так, например, функции большинства интерлейкинов многократно взаимно перекрываются, поэтому недостаточность одного из них клинически может не манифестироваться.

Дефекты других генов служат причиной развития тяжелых полиморфных и даже фатальных клинических синдромов. На это указывают модели генетических дефектов на мышах, у которых инактивированы отдельные гены («нокаут»-мышь). При дефекте гена CD28 (костимулирующая молекула Т-лимфоцитов, взаимодействующая с CD80 для созревания в Тх 1, или с CD86 в Тх 2), количество Т-лимфоцитов нормальное, но ослаблен их ответ на антигены, выработка Тх 2 цитокинов и защита от ви-

русов (Ярилин А.А., 1999). Дефект гена молекулы CD152 (CTLA4) приводит к лимфоаденопатии, спленомегалии лимфоидной инфильтрации органов и смерти. Похожие синдромы наблюдаются в клинике.

У мышей с «нокаутом» гена B7.2 (CD86 – молекула костимуляции на В-клетках для Т-лимфоцитов) подавлен гуморальный и клеточный иммунитет. При дефекте CD40 (рецептор В-клеток для стимуляции Т-лимфоцитов) угнетаются развитие Th 1, синтез интерферона- γ , ИЛ-12, ответ на белковые антигены. Похожий эффект получен при дефекте CD40L на Т-лимфоцитах, молекулы, взаимодействующей с предыдущей. У человека дефект взаимодействий этих молекул приводит к гипер-IgM-синдрому.

При отсутствии гена лимфотоксина – α (LT- α) у мышей нарушено развитие лимфоидных органов: отсутствуют лимфоузлы, пейеровы бляшки, угнетен синтез антител, но имеются Т- и В-лимфоциты.

С другой стороны, мыши с дефектом гена ИЛ-2 выживают, а у человека развиваются Т-клеточный ИД, дисиммуноглобулинемия, гемолитическая анемия, энтероколиты. Дефициты IgA или IgG₄ у людей могут не иметь клинических последствий. Однако при неблагоприятных условиях дефицит IgA, особенно его секреторного варианта, приводит к развитию рецидивирующих инфекций слизистых оболочек. Поэтому лабораторное выявление сниженного показателя СИ не дает оснований ставить диагноз иммунодефицитной болезни, но должно служить основанием для диспансерного наблюдения, особенно при наличии даже неинфекционных заболеваний.

Первичные ИД, обычно врожденные и генетически обусловленные, проявляются уже в раннем детском возрасте (Ballou, 2003). Частота первичных ИД составляет примерно 4,5 на 10000 новорожденных, или 24,9 на 1 млн детей (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1988). Однако их значительно больше, чем диагностируют. Во-первых, не все изучены (описано более 70 ИД) и только за последние годы описано несколько десятков новых иммунодефицитов. Во-вторых, даже известные ИД не диагностируются из-за слабости иммунологической службы, недостаточной осведомленности врачей, в первую очередь педиатров, достаточно сложных методов диагностики. По Европе с ИД в среднем зарегистрирован 1 больной на 96000 населения, тогда как в Швеции 1:10000, в Швейцарии 1:12000. Исходя из данной частоты, в Москве должно быть не менее 1000 больных, в России не менее 15000 (Резник, 1998), а в Беларуси – не менее тысячи. Диагностика известных первичных ИД основывается на особенностях клинических проявлений, так как большинство имеет характерные симптомы и определенные ассоциированные признаки. Лабораторная диагностика проводится путем оценки этого иммунодефицитного варианта иммунного статуса и зависит от предполагаемой локализации дефекта.

Многие первичные ИД обусловлены мутациями в X-хромосоме: агаммаглобулинемия, гипер-IgM синдром, ТКИН, синдром Вискотт-Олдрича, хроническая гранулематозная болезнь, лимфопролиферативный синдром, дефицит пропердина и др.

Все первичные ИД делят на следующие группы: 1) недостаточность лимфоидной системы: а) В-клеточного звена иммунитета и антител; б) Т-клеточного звена иммунитета; в) комбинированная недостаточность обоих звеньев; 2) дефициты фагоцитов; 3) дефицит факторов комплемента; 4) комбинированные иммунодефициты, включающие недостаточность нескольких звеньев СИ и стволовых клеток.

Основной причиной первичных ИД служат мутации соответствующих генов (Puck, 1998; Primary..., 1997). Патогенез ИД становится ясным после выделения гена или группы генов, ответственных за его развитие. Многие первичные ИД являются полигенными синдромами, обусловленными дефектами генов, находящимися в разных хромосомах. Регистры ИД, составляемые в разных странах, позволяют оценивать их частоту и распространенность. Отсутствие в странах СНГ достаточно развитой иммунологической службы, а также многообразие форм, вариантов ИД, неясность связи с дефектным геном, часто оставляют их за «бортом» иммунологического диагноза, тогда они учитываются как клинические формы хронической инфекции.

Иммунодефицитные болезни лимфоидной системы

Иммунодефициты лимфоидной системы обычно группируют по основным синдромам и проявлениям. Ю.М. Лопухин и Р.В. Петров (1974) предложили классификацию, в основу которой положены не нозологические формы, а место генетических дефектов различных этапов развития Т- и В-лимфоцитов. Было выделено 6 возможных дефектов: 1) развитие стволовой клетки; 2) ее переход в Т-лимфоцит; 3) ее переход в предшественник В-лимфоцитов; 4) дифференцировка В-лимфоцитов, переход клеток ВlgM⁺ в ВlgG⁺; 5) блок дифференцировки ВlgG⁺ в ВlgA⁺; 6) нарушение дифференцировки тимических Т-клеток в периферические клетки. Некоторые иммунодефициты оказались обусловленными отсутствием или недостаточной активностью ферментов: аденозиндезаминазы, нуклеозидфосфорилазы и др.

С учетом международной классификации болезней (10-е издание, 1992), по которой даны шифры, мы приводим дополненный вариант описания первичных иммунодефицитов по Новикову Д.К., Новиковой В.И. (1996), цитированный в литературе (Караулов А.В., 1999).

D80 – Иммунодефицит с преобладанием дефектов антител.

D80.0 – Наследственная гипогаммаглобулинемия.

I. Аутосомно-рецессивный тип агаммаглобулинемии (швейцарский тип).

Общие признаки: полное или частное поражение В-системы и Т-системы. Имеется дефект созревания костномозговой и лимфоидной стволовых клеток.

Оценка иммунного статуса (ОИС): лимфопения, резкое снижение иммуноглобулинов всех классов в крови (менее 2 г/л); IgG < 2 г/л; IgA, IgM < 0,02 г/л, уменьшение в крови CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD22⁺, CD72⁺ и иммуноглобулиннесущих В-лимфоцитов (<1%).

Клиника: проявляется у детей на 2-3 месяце жизни, злокачественное течение; вакцинация БЦЖ приводит к вакцинии, диссеминации и генерализации процесса, что обуславливает летальный исход в первые месяцы жизни; остановка роста и развития ребенка; тяжелые рецидивирующие инфекции, преимущественно с поражением бронхолегочной системы, пищеварительного тракта, сепсис; дерматит в виде эритродермии Лейнера, эксфолиативная эритродермия Риттера.

Патологоанатомические признаки: множественные некрозы кожи с воспалительной инфильтрацией; дисплазия вилочковой железы; ретикулоэндотелий недоразвит, тимические тельца отсутствуют или единичные, корковый и мозговой слой не определяются; выраженная дисплазия лимфоидной ткани: фолликулы не развиты, зоны в лимфоузлах не различимы; дефицит зрелых лимфоцитов, но большое количество незрелых, сходных с лимфообластами; отсутствуют плазматические клетки; селезенка уменьшена в 5-10 раз.

II. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста – болезнь Брутона

Исторический случай агаммаглобулинемии у четырехлетнего мальчика, которого наблюдал Bruton, по его же мнению (цит. К.-Д. Тимпнер, 1979), возможно, был не врожденным, а приобретенным заболеванием, так как мальчик за 6 месяцев до этого перенес корь, после чего у него в 4 года стали возникать частые пневмонии и менингиты; из крови высевали пневмококки, а в сыворотке не было антипневмококковых антител. После электрофореза сыворотки крови на аппарате Тизелиуса было обнаружено отсутствие γ -глобулинов. Больной получал по 20 мл концентрированного γ -глобулина 1 раз в месяц и в возрасте 25 лет он продолжал принимать по 60 мл γ -глобулина без осложнений, работал, чувствовал себя хорошо.

Механизм: болеют мальчики, так как из-за мутации гена *Btk* в коротком плече X-хромосомы в локусе DXS17, в позиции Xq21.3-Xq22 нет тирозинкиназы, необходимой для созревания В-клеток, не функционируют структурные гены синтеза иммуноглобулинов. Продукт *Btk* – член *src*-семейства тирозинкиназ, которое включает *Lck*, *Fyn*, *Lyn*, участвующих в сигнальной трансдукции гемопоэтических клеток. В В-клетках – высокая активность гена *Btk*, но он неактивен в Т-клетках. Известны более 250 различных мутаций в гене *Btk*. Однако X-сцепленная гипогаммаглобулинемия с изолированной недостаточностью соматотропина отличается от агаммаглобулинемии Брутона, т.к. не имеет аномалии гена тирозинкиназы. Характерен рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой.

ОИС: у детей до 4-9 мес количество Ig нормальное за счет полученных трансплацентарно от матери; в крови отсутствуют или резко (менее 200 мг/дл) снижено количество IgG и IgA, содержание IgM, IgE может быть в норме; нет плазматических клеток в лимфоидной ткани и слизистых оболочках, иногда отсутствуют В-клетки, несущие Ig и маркеры CD19-22; нередки нейтропении; частота встречаемости 1:1000000. Возможна пренатальная диагностика у плодов мужского пола.

Клиника: проявляется на 1-3 году жизни; снижена резистентность организма к пиогенным бактериям (стафилококки, стрептококки, палочка инфлюэнцы), иногда – грибам. Часты бронхолегочные инфекции (60% случаев), синуситы, отиты, пиодермии, гастроэнтериты, артриты. Возможны остеомиелиты и сепсис. Резистентность ко многим вирусам нормальная, но повышена чувствительность к энтеровирусам ЕСНО, что приводит к менингоэнцефалитам и синдрому дерматомиозита; нет реакций лимфоузлов (гипоплазия) и селезенки в периоды обострения процесса, не бывает аденоидов, гипоплазия миндалин; нередки сочетания с атопической экземой, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой.

Патологоанатомические признаки: в периферических органах системы иммунитета отсутствуют зародышевые центры и плазматические клетки, а в миндалинах и групповых лимфоидных фолликулах – характерные структуры; в вилочковой железе отмечается ранний жировой метаморфоз с накоплением жира в клетках корковой зоны долек; в лимфоузлах отсутствуют фолликулы и кортикальная зона; плазматические клетки не выявляются в лимфоидной ткани и слизистых оболочках.

Для профилактики рецидивов инфекции необходима постоянная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами и поддержание уровня IgG не менее 4 г/л. В режиме насыщения используют внутривенный Ig в дозе 0,1-0,2 г/кг 2 раза в неделю (до 1,2 г/кг/месяц); нативную плазму 2 раза в неделю по 15-20 мл/кг (120 мл/кг/месяц). Для поддерживающей терапии Ig внутривенно по 0,1-0,2 г/кг/месяц однократно; нативная плазма – 15-20 мл/кг 1 раз в месяц. При обострении инфекции – антибиотики, санация очагов инфекции; иммуномодуляторы малоэффективны, вакцинация противопоказана. В случае вакцинации живой полиомиелитной вакциной возможно развитие заболевания (Chapel, 1994).

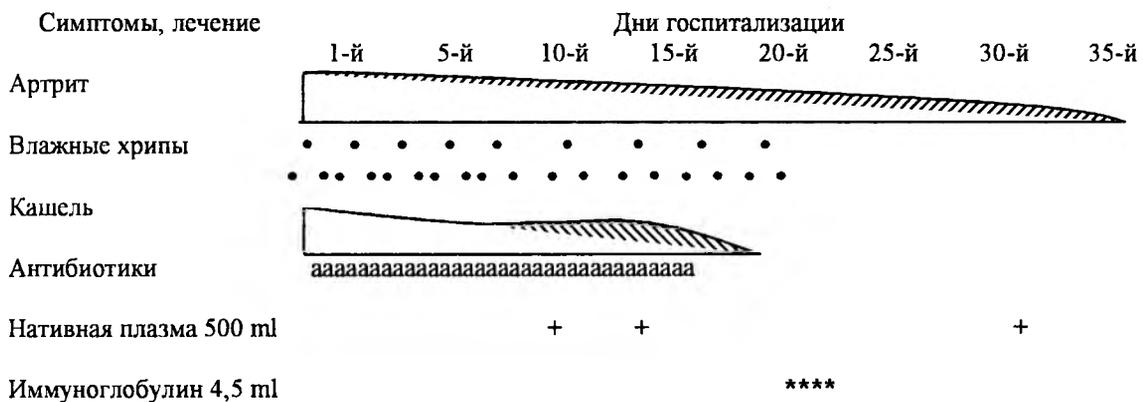
Агаммаглобулинемия. Клинический пример.

Л.В. Мальчик от III физиологической беременности, II родов. Сын от первых родов страдал вторичными пневмониями, менингитами, остеомиелитом и умер в возрасте 5 лет без иммунологического

диагноза. Масса тела пробанда при рождении 3400 г., длина 51 см. Находился на естественном вскармливании до 1 г. 2 мес. Прививался по возрасту без осложнений. На первом году жизни развивался нормально. Начал посещать детский коллектив с 1 г 3 мес., сразу заболел правосторонней пневмонией, после чего до 4-х лет-воспитывался дома. Несколько раз перенес ОРВИ. В 3 г 8 мес. появился участок алопеции на голове диаметром 1 см, который исчез после 2-х недель местного лечения. В 4 г 5 мес. ребенок перенес левостороннюю пневмонию, которая приняла рецидивирующее течение. В этот период впервые отмечены явления артрита правого коленного сустава, а позднее – обоих коленных суставов. Во время очередной госпитализации в возрасте 6 лет была выявлена агаммаглобулинемия. Проводилась заместительная терапия иммуноглобулином, однако, в недостаточной дозе (0,5 мл на кг массы каждые 2 месяца). По поводу артрита получал неспецифическую противовоспалительную и гормональную терапию, без эффекта. После повторных гипертермических реакций на введение иммуноглобулина препарат был отменен. С этого времени постоянно сохранялись влажный кашель, припухлость, боль и ограничение движений в коленных суставах.

В возрасте 8 лет больной был госпитализирован и в результате клинико-лабораторного исследования был установлен диагноз: X-сцепленная агаммаглобулинемия. Двухсторонний хронический очаговый гипотрофический эндобронхит 1 степени. Левосторонняя хроническая пневмония в фазе ремиссии. Двухсторонний хронический гнойный гайморит. Ревматоидоподобный артрит. Задержка физического развития.

После лечения (рис. 11.2) и выписки из стационара ребенок, в течение 1 года продолжал получать ежемесячную заместительную терапию нативной плазмой. На этом фоне обострения очагов хронической инфекции не отмечалось.



**Рис. 11.2. Динамика клинического состояния и лечения больного Л.В.
Диагноз: агаммаглобулинемия**

D80.1 – Несемейная гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия без дополнительных уточнений

Механизм: неспособность В-лимфоцитов трансформироваться в плазмоциты, продуцирующие иммуноглобулины. Зависит от нарушений дифференцировки на более ранних этапах, чем при болезни Брутона, ген *Vik* нормальный. Встречаются у девочек. Иногда имеет дефект BLNK (SLD-65)-клеточного линкерного или адапторного белка, участвующего в активации ранних этапов созревания В-клеток, в других случаях находят мутации гена рецептора Igα (Ballow, 2003).

ОИС: Т-лимфоциты нормальные, дефицит В-лимфоцитов, они не реагируют на стимуляцию и не секретируют иммуноглобулины.

Клиника: рецидивирующие инфекции дыхательных путей, кишечника, кожи; тимомегалия; частые аутоиммунные заболевания. Тактика диагностики и лечения как и предыдущего.

D80.2 – Селективный дефицит иммуноглобулина класса А (IgA)

Дефицит IgA ассоциирован с гаплотипами: HLA-DR-DQ (DR3-DQA1(*)0501-DQB1(*)0201, DR7-DQA(*)0201-DQB1(*)0501D и DR1-DQA1(*)0101-DQB1(*)0501.

Механизм: В-лимфоциты не дифференцируются в IgA-секретирующие клетки из-за: дефектов в хромосоме 18q, дефекта CD40 на В-клетках с поражением секреции IgA; γ) выработки анти-IgA-антител; г) недостаточности цитокинов (ИЛ-10, ТФРβ и др.).

ОИС: наблюдается отсутствие или низкое (ниже 70-50 мг/дл) содержание IgA в крови и в секретах при нормальном или повышенном уровне IgM и IgG в крови. Частота среди взрослых 1:500 (1:100 – 1:800). У 76% больных выявляются анти-IgA антитела, особенно при наличии в анамнезе анафилактических реакций на переливание крови. У части больных дефицит IgA сочетается с дефицитом некоторых субклассов IgG.

Клиника: временно может отсутствовать, обострения инфекции могут возникнуть после приема лекарств: фениитоина, сульфасалазина, D-пенициллина. Нередки сочетания с атаксией-теленгиоэктазией, с гипер IgM; аутоиммунными и аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма у детей, резистентная к терапии, анафилактические реакции); возможны дефицит иммунитета слизистых оболочек, нарушение кишечного всасывания и развитие синдрома мальабсорбции (Румянцев, 2001), гаймориты, пневмонии, лямблиоз кишечника, узловая гиперплазия лимфоидной ткани.

Основной диагностический критерий – дефицит IgA.

Патологоанатомические признаки: ранняя жировая трансформация в вилочковой железе.

Для лечения в острый период используют антибиототики, купирующие инфекцию. В ремиссии с противорецидивной целью применяют иммуностимуляцию с целью усиления других звеньев системы иммунитета. Назначают поликомпонентные вакцины (рибомунил, бронхомунал и др.), липопид, полиоксидоний, нуклеинат натрия, фитоиммуномодуляторы, витаминные и микроэлементные комплексы. Заместительная терапия с помощью IgA не показана, т.к. на него вырабатываются антитела.

Селективная недостаточность секреторного компонента IgA может быть причиной отсутствия IgA в секретах, сопровождается инфекциями слизистых оболочек – риниты, бронхиты, хроническая диарея; встречается также у детей с синдромом внезапной смерти.

D80.3 - Селективный дефицит иммуноглобулинов класса G (IgG).

Дефицит одного или нескольких субклассов IgG. Уровни IgA и IgM могут быть повышены. При дефиците IgG₂ и IgG₄ имеются респираторные, бронхо-легочные инфекции, пневмококковые отиты, палочкой инфлюэнцы; аллергические заболевания; нередко сочетания с дефицитом IgA. Дефицит IgG₄ бывает бессимптомным. Тактика диагностики и лечения см. D80.0.

Возможен избирательный дефицит антител определенного субкласса. Дефицит IgG1 – причина чувствительности к РС-вирусу и развития бронхопневмонии у детей. Дефицит IgG₃-антител повышена чувствительность к *Branhamella catarrhalis* – причина хронических гайморитов и синуситов.

Роль субклассов IgG в иммунитете и его патологии неоднозначна уже потому, что IgG1 и IgG2 связывают комплемент и присоединяются к Fc-рецепторам нейтрофилов и моноцитов, а IgG2 слабо активирует комплемент, но связывается, как и IgG4 с рецепторами тучных клеток. Антитела к полисахаридам и карбогидратам обычно – IgG2, а к белкам – IgG1 и IgG3.

С первичными дефицитами антител может быть связана различная патология (Chapel H.M., 1994), нередко относимая к общему варибельному иммунодефициту: рецидивирующие синуситы, бронхоэктазы, пищевая энтеропатия, колит, анемия, септическая и хроническая артропатия.

Дефициты IgG-антител. Причиной ИД может служить недостаточность антител против полисахаридов пневмококков, менингококков и гемофильной палочки (Ambrosino D.M. et al, 1987, Sanders Z. et al, 1995, Chapel H.M., 1994). У взрослых и детей иммунитет к ним зависит от IgG2-антител, а их дефицит приводит к рецидивирующим инфекциям (риносинуситы, пневмонии), правда не у всех лиц. У детей с рецидивирующими синуситами и отитами отмечена недостаточность IgG3 и антител на пневмококковую вакцину (Shapiro G. et al, 1991). При этом часто выявлялись *H. influenza*, *Str. Pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, а IgG-антител не было, но у части детей выявлялись IgE-антитела и были положительны кожные пробы на ингаляционные аллергены, т.е. при дефиците IgG-ответа, в частности IgG3 – усиливается риск аллергии. Дефицит антител встречается при различных первичных ИД иммуноглобулинов: атаксии – телеангиоэктазии, синдроме Вискотт-Олдрича, общей варибельной гипогаммаглобулинемии.

Описан больной (Ambrosino D.M. et al, 1987) с нормальными показателями иммунного статуса и большинства иммуноглобулинов (IgG – 917 мг%, IgA – 171 мг%, IgE – 1,4 IU, IgG1 – 860 мг%, IgG2 – 203 мг%, IgG3 – 20 мг%), а уровень IgM был повышен – 346 мг%), но отсутствовали антитела к полисахаридам бактерий, и имелся хронический гайморит, синусит и рецидивы пневмоний.

Дефициты антител к полисахаридам сочетались с нормальным ответом на белковые антигены у детей (Knutsen P., 1989, Sanders Z., 1993). После их иммунизации поливалентной пневмококковой вакциной у больных с дефицитом ответа на полисахариды отсутствовали антитела, тогда как на белковые вакцины – дифтерийный и столбнячный анатоксины ответ был нормальный (Sanders Z., 1993). По-видимому, существует толерантность к полисахаридам, что и обуславливает дефицит антител. Однако нередко дефицит антител сочетался не только с IgG2, но и с IgA и другими Ig.

Следовательно, существуют разные варианты дефицитов антител к полисахаридам бактерий:

- связанные с недостаточностью IgG2 или IgG3, т.е. с синтезом этих изотипов Ig;
- не связанные с этими субклассами, а обусловленные только дефектом антителообразования.

D80.4 – Селективный дефицит иммуноглобулинов класса M (IgM)

Снижено содержание IgM, показатели клеточного иммунитета варьируют от низких до нормальных. С раннего возраста – рецидивирующие инфекции (стафилококковая пиодермия, менингококковая септицемия, язвенный колит с длительной диареей).

Основной критерий диагностики – уровень Ig. Возможна заместительная ИТ IgM.

D80.5 – Иммунодефицит с повышенным уровнем иммуноглобулина M (IgM) – синдром гипер-IgM.

Механизм: дефект гена Hq26.3-27.1 с трансверсией в кодоне 257, что приводит к замене глицина на аспарагин, что служит причиной дефицита CD154 Т-лимфоцитов, лиганда для CD40 В-клеток. Поэто-

му отсутствует дифференцировка CD40⁺ В-лимфоцитов – они продуцируют только IgM, что связано с нарушением их изотипного переключения при взаимодействии с CD154 молекулой Т-лимфоцитов (Ugohen et al., 2000).

ОИС: отсутствует или низкий уровень IgA (менее 0,05 г/л) и IgG (менее 2 г/л) при повышенной концентрации (более 3 г/л – до 14 г/л) IgM, снижена активность Тх и фагоцитоз. В-лимфоциты имеют фенотип IgD⁺CD27⁻ и IgD⁺CD27⁺, а количество В-клеток памяти – IgD⁺CD27⁺ резко снижено, имеются аутоантитела против эритроцитов, тромбоцитов, гладких мышц и др.

Отсутствие взаимодействия CD40 и LCD40 (CD154) при X-сцепленном варианте гипер-IgM синдрома не влияет на дифференцировку Т-х1 (ИНФ- γ , ФНО- α) и Т-х2, синтезирующих ИЛ-4, но повышает чувствительность к внутриклеточным бактериям (пневмоцистам, криптоспоридиям и др.).

Клиника: повышена чувствительность к бактериальной бронхо-легочной и кишечной инфекции; пневмоцистам, криптоспоридиям (Резник И.Б. и др., 2001), гиперплазия миндалин и лимфоузлов; нередко аутоиммунные заболевания почек и крови (апластическая и гемолитическая анемии); эрозивный РА; характерны тромбоцитопения, нейтропения. Принципы диагностики и лечения см. D80.0. Для заместительной ИТ применяют IgG в/венно с целью поддержания его уровня выше 2 г/л и снижения IgM.

Патологоанатомические признаки: лимфоузлы не имеют зародышевых центров; количество плазматических клеток, продуцирующих IgG и IgA, резко снижено; вилочковая железа может быть гиперплазирована; преждевременный жировой метаморфоз; в костном мозге имеется задержка созревания миелоидных элементов, отличающихся низкой фагоцитарной активностью.

Гипериммуноглобулинемия D (IgD) как самостоятельный синдром сопровождается периодической лихорадкой до 38,9°C, увеличением уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови и неоптерина в моче.

D80.7 – Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста.

Перенос IgG от матери к плоду происходит главным образом в конце беременности, поэтому дефицит Ig отмечают чаще всего у недоношенных детей. В норме уровень IgG у новорожденных (за счет IgG1 и IgG3) близок материнскому, имеются следы IgA и IgM. Катаболизм материнских IgG происходит быстрее, чем продукция собственных, поэтому у детей 4-6 мес уровень IgG обычно понижен (4-6 г/л). Однако уже к году он обычно близок уровню взрослых (8-10 г/л). Все же уровень IgG2 обычно остается пониженным до периода полового созревания. Однако при данном синдроме у детей 1-5 лет снижено содержание IgG (менее 5 г/л); IgA<0,02 г/л; IgM<0,04 г/л; другие показатели – нормальные; часты респираторные, кожные и кишечные инфекции. Позже уровень Ig обычно восстанавливается. Главный диагностический критерий – уровень IgG. Основа лечения – купирование инфекций.

D81 – Комбинированные иммунодефициты.

D81.0 – Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией (ТКИД, SCID).

ТКИД, ретикулярный дисгенез объединяет группу генетических дефектов, приводящих к лейкопении, нейтропении, лимфоцитопении, дефициту иммуноглобулинов.

Механизм: причины – дефекты различных ключевых генов (Puck et al., 1997; Rosen, 1993), из-за чего нарушена дифференцировка и пролиферация гемопоэтической стволовой клетки в лимфоидную и миелоидную стволовые клетки: возможны дефекты CD3-комплекса (дзета цепи), рецепторов к интерлейкинам, дефекты передачи внутриклеточных сигналов, HLA-молекул I и II классов.

ОИС: у новорожденных – агранулоцитоз, отсутствуют или снижен уровень лимфоцитов; появление материнских Т-лимфоцитов, проникших через плаценту, приводит к подавлению миелопоэза плода.

Клиника: дети погибают в первые месяцы жизни от септического процесса; ухудшение состояния больного и смерть наступает в течение одного дня; иногда после рождения наблюдается кореподобная сыпь с гиперпигментацией как проявление реакции материнских лимфоцитов, проникших через плаценту; характерны постоянная молочница, кандидозы кожи и слизистых оболочек, диарея, интерстициальные пневмонии, тяжелые вирусные инфекции (герпес, аденовирусы, цитомегаловирус).

Патологоанатомические признаки: гипоплазия лимфоидной ткани; в вилочковой железе и лимфатических узлах преобладают ретикулярные клетки; в селезенке отсутствуют фолликулы, имеются ретикулярные клетки и макрофаги с эозинофильными гранулами; в костном мозге отсутствуют клетки-предшественники лейкоцитов.

При X-сцепленном ТКИД мальчику в 7 мес с частыми тяжелыми инфекциями было произведено эффективное восстановление иммунитета путем трансплантации костного мозга (1,39x10⁸/кг клеток), лишённого Т-клеток, от беременной матери. Совместимость HLA антигенов была 5 из 6, а в смешанной культуре лимфоциты матери не отвечали на моноуклеары ребенка (Lowe et al., 2000).

D81.1 – Тяжелый иммунодефицит с пониженным количеством Т- и В-клеток (SCID).

D81.2 – Тяжелый иммунодефицит с пониженным или нормальным количеством В-клеток (SCID).

Механизм и клиника: мутация генов, локализованных в q13.1-13.3 локусе X-хромосомы ответственных за общую γ -цепь цитокиновых рецепторов для ИЛ-2, -4, -7 с заменой в γ цепи в 224 позиции триптофана на аргинин. Возможны также мутации гена протеин-киназы Jak 3. В первые 6 месяцев жизни у ребенка начинаются упорная инфекция легких, кандидомикоз глотки, пищевода, диарея.

ОИС: количественный и/или функциональный дефицит Т-клеток, содержание В-клеток может соответствовать норме или превышать ее, но эти клетки слабо секретируют иммуноглобулины, уровни иммуноглобулинов А, М, G снижены.

Для диагностики ТКИД, дефекта общей γ цепи (γ_c) рецептора цитокинов, помимо определения CD-маркеров Т- В⁺ применяют (Gilmour K., 2001) анализ γ_c методом проточной цитометрии, что ускоряет выявление дефекта.

Лечение: после пересадки клеток костного мозга, лишённого Т-клеток может развиваться РТПХ с диареей и эозинофилией, тогда вводят метилпреднизолон. Обычно состояние улучшается с восстановлением реакций лимфоцитов. Поэтому пересадка совместимого костного мозга все же наиболее эффективный метод лечения.

Патологоанатомические признаки: аплазия или гипоплазия вилочковой железы; фиброзное уплотнение капсулы; почти полное отсутствие лимфоцитов и телец Гассала; имеются незрелые ретикулярные клетки; лимфатические узлы и миндалины маленькие или отсутствуют; лимфоидные центры и зародышевые фолликулы не выявляются; имеются плотные ретикулярные тяжи, наблюдается замещение фиброзной соединительной тканью; отсутствуют плазматические клетки, лимфоциты и лимфобласты.

D81.3 – Недостаточность аденозин-дезаминазы (АДА).

Механизм: генетический дефект в локусе 20.q13-ter наследуется по рецессивному типу; имеется «молчащий» аллель локуса аденозиндезаминазы; дефицит ее в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению аденозид- α -дезоксаденозина, вызывающих апоптоз Т-лимфоцитов (Buckley, 2003).

ОИС: уже в первые недели жизни и особенно в 2-3 мес отмечается лимфоцитопения, недостаточность Т-лимфоцитов, а, нередко, и В-клеток.

Клиника: дефицит выявляется сразу после рождения ребенка, сочетается с аномалиями развития скелета (деформация, окостенение) - хондроостеодисплазии, выявляются признаки инволюции вилочковой железы, наблюдается диарея, респираторные инфекции.

Синдром гипо-АДА (5% нормы) наблюдается и у взрослых в виде рецидивов инфекций и сопровождается TCD4⁺-лимфопенией.

Главный признак – отсутствие или низкий уровень АДА в эритроцитах и лимфоцитах.

Лечение: трансплантация HLA-совместимого костного мозга; введение 3 раза в неделю АДА крупного рогатого скота в комплексе с полиэтиленгликолем (для стабилизации – препарат адаген-пегадемаза), введение эритроцитарной массы; генная терапия – перенос нормального гена АДА, выделенного из лимфоцитов, в культивируемые Т-лимфоциты больного с последующей их реинфузией ему (до 2×10^{10} клеток). Для этого получают Т-лимфоциты крови и стимулируют их ИЛ-2 и антителами к CD3, а ген АДА переносят в них с помощью вектора SVAX, содержащего промотор SV40 и кДНК человеческой аденозиндезаминазы. Положительный эффект наблюдается уже при появлении у больного до 10% клеток с нормальным геном (Hoogerbrugge et al., 1995).

D81.4 – Синдром Незелофа (французский тип иммунодефицита, алимфоцитоз).

Механизм: недоразвит эпителий тимуса, Т-клеточные реакции угнетены. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

ОИС: лимфоцитопения, снижен уровень Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) и их функции при нормальном или сниженном содержании иммуноглобулинов, резко угнетены кожные реакции.

Клиника: в раннем детском возрасте имеется задержка роста и развития ребенка; повышена восприимчивость к вирусным, бактериальным и протозойным инфекциям; сепсис с гнойными очагами в коже, легких и других органах; гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса.

Патологоанатомические признаки: герминативные центры в лимфоузлах отсутствуют; гипоплазия или атрофия вилочковой железы (отсутствие тимоцитов, телец Гассала) и лимфоузлов.

D81.5 – Недостаточность пурииннуклеозидфосфорилазы.

Механизм: мутация гена 14.q13.1 ведет к недостаточности пурииннуклеозидфосфорилазы, блокируется рибонуклеотидредуктаза и синтез ДНК; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

ОИС: тяжелый Т-клеточный дефицит с лимфопенией и нарушением пролиферации лимфоцитов при стимуляции митогенами или аллогенными лимфоцитами. Количество В-клеток, образование антител и концентрация Ig нормальные.

Клиника: дефицит развивается в возрасте от 6 мес. до 6 лет (в зависимости от степени нарушения обмена веществ); наблюдается спастическая тетраплегия и атаксия. В сыворотке и моче снижен уровень мочевой кислоты.

D81.6 D81.7 – Дефицит HLA-антигенов главного комплекса гистосовместимости I или II классов. Синдром «голых» лимфоцитов.

Механизм: на мембране лимфоцитов и макрофагов отсутствуют HLA-антигены II (HLA-DR, -DP, DQ) и/или I (HLA-A, -B, -C) классов. Отсутствие HLA II класса обусловлено дефектом гена в 2q12 хромосоме, ответственного за транскрипционный фактор СИТА (класс II трансактиватор); второй причиной дефекта может быть недостаточность активирующего фактора RFX (ДНК-связывающихся белков RFXANK, RFX5, RFXAP). Дефицит HLA I класса связан с мутациями гена *tap2*, участвующего в транспорте пептидов. Снижен уровень Тх (Reith et al., 2001).

ОИС: количество CD4⁺Т-лимфоцитов хелперов снижено, а CD8⁺ – повышено, пролиферация на митогены сохраняется, но реакция на антигены и кожные пробы замедленного типа на кандидозный антиген отсутствует; нет плазматических клеток, уровни Ig понижены; после иммунизации вакцинами уменьшены титры антител.

Клиника: диарея с кандидозом и криптоспориозом, бронхолегочные заболевания; остановка роста и развития; повышен риск тяжелых инфекционных заболеваний.

Главный признак – отсутствие на лимфоцитах HLA-антигенов, снижение уровня Т-хелперов. Противопоказана иммунизация живыми вакцинами (БЦЖ и др.).

D81.8 – Другие комбинированные иммунодефициты.

Биотин-зависимая недостаточность кокарбоксилазы.

Механизм: дефект развития III и IV глоточных карманов в эмбриогенезе ведет к аплазии тимуса и паращитовидных желез.

ОИС: Т-клетки отсутствуют не всегда, количество В-клеток нормальное.

Клиника: алопеция, судорожный синдром; в моче повышено количество органических кислот и молочно-кислый ацидоз в крови; хороший эффект после лечения биотином; аномалии развития сердца и больших сосудов грудной клетки (тетрада Фалло, правостороннее расположение аорты).

Синдром Оменна с гиперэозинофилией характеризуется повышенной чувствительностью к инфекции; инфильтрацией Т-клетками кожи, печени, селезенки, кишечника; нередко бывают пневмоцистные пневмонии. Сопровождается эритродермией, лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, диареей. Имеется лейкоцитоз с эозинофилией, повышен уровень IgE, но снижены – IgG, IgA, IgM, В-клетки (или отсутствуют); количество Т-клеток (Тх 2) увеличено. Найдены мутации генов RAG-1 и RAG-2, выявляется недостаточность 5-нуклеотидазы.

D82 – Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами.

D82.0 – Синдром Вискотта-Олдрича, сцепленный с X-хромосомой (с тромбоцитопенией и экземой).

Механизм: мутация генов в регионе Xp11.23-p11.22, поэтому дефектен транскрипционный белок WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein), связанный с контролем активных филамент и полимеризацией актина. Нарушена экспрессия гликолизированных кислых гликопротеинов-сиалопорфинов (CD43, CD6, CD23, CD37, CD76), участвующих в активации Т-клеток; иногда имеется недостаточность гликозилтрансферазы. По другим данным мутации вызывают изменения белка WIP, взаимодействующего с WASP. Аутосомно-рецессивный тип наследования, частота 4:1 млн (Sichirer et al, 1998; Stevart et al., 1999).

ОИС: лимфоцитопения, Т-лимфопения к 6-8 годам, снижен уровень Т-хелперов, тромбоцитопения (нарушена адгезия), отсутствуют реакции ПЧЗТ, определяемые кожными тестами, снижен ответ лимфоцитов на ФГА и антигены. Имеются нарушения гуморального иммунитета – значительное уменьшение или отсутствие сывороточного IgM, высокое содержание IgA и IgE, нормальный или высокий уровень IgG, снижена продукция антител к пневмококковым полисахаридам; макрофаги не расщепляют полисахаридные антигены.

Клиника: тяжесть варьирует; *тромбоцитопения* при рождении; кровотечения; *экзема*; у детей в первые месяцы жизни возникают повторные гнойные инфекции, вызываемые пневмококками и другими полисахаридсодержащими бактериями; спленомегалия; злокачественные опухоли (5-12%); выраженная гипоплазия вилочковой железы и лимфоидной ткани.

Возможен вариант у взрослых: кровоизлияния в кожу, кровотечения, тромбоцитопения, экземы, отиты, другие инфекции, дифференцируют с тромбоцитопенической пурпурой.

Основные диагностические критерии – клинические, тромбоцитопения, экзема (Кондратенко И.В., 2001).

Для лечения применяют пересадку гистосовместимого костного мозга на фоне подавления иммунной системы и гемопоза больного. При невозможности пересадки проводят посиндромную терапию инфекционных, аллергических и гематологических осложнений; спленэктомия для уменьшения геморрагического синдрома, внутривенно Ig; коррекция анемии; замещение эритроцитарной массой при Hb<50 мг %. Местно – стероидные мази. Противопоказаны прививки живыми вакцинами.

D82.1 – Синдром Ди Джорджи.

Механизм: нарушено эмбриональное развитие на 6-10-й неделях гестации структур 3-4-го глоточных карманов, не развивается эпителий тимуса и паращитовидных желез; одновременное недоразвитие первого и второго глоточных карманов приводит к порокам структур лица, а пятого – сердца и аорты (дефекты перегородок, тетрада Фалло). В хромосоме 22q11.2 обнаружены микроделеции ДНК (Buckley, 2003).

ОИС: недостаточность функции Т-клеток; снижено количество Т-лимфоцитов и их функциональная активность, увеличено количество В-клеток; повышен уровень IgE.

Клиника: аплазия или гипоплазия тимуса; пороки развития: волчья пасть, аномалия правой дуги аорты, крупных сосудов, грудины; катаракта; дисплазия ушных раковин; неонатальная тетания из-за недоразвития паращитовидных желез и гипокальциемии; частые инфекционные осложнения; у больных

детей не отторгаются кожные трансплантаты, отсутствуют реакции ПЧЗТ; уменьшено количество лимфоцитов в тимусзависимых зонах лимфоузлов. При умеренной гипоплазии тимуса дети выживают.

Диагностика основывается на клинических данных: отсутствии или уменьшении тени тимуса при рентгенографии; снижении уровня кальция в крови и паратиреотропина; тяжесть синдрома определяется степенью порока сердца, аорты, паращитовидных желез. Дефект Т-клеток может быть коррелирован пересадкой фетального тимуса, тимического эпителия.

D82.2 – Иммунодефицит с укорочением конечностей (синдром Блюма). Непостоянные нарушения клеточного и гуморального звена иммунитета; преобладает дефицит CD8⁺ Т-клеток или иммуноглобулинов, хромосомные аберрации; карликовый рост; дисплазия хрящей и волос (тонкие, редкие непигментированные волосы бровей и ресниц); короткие конечности; сниженный иммунный ответ на вирус ветряной и коровьей оспы, но нормальный на другие вирусные антигены. Основным синдромом является: карликовость, задержка физического развития, гипогенитализм, телсангиоэктазия, повышенная светочувствительность кожи.

D82.3 – Иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой и ответом на вирус Эпштейн-Барр.

У больных повышена чувствительность к инфицированию вирусом Эпштейн-Барра (отсутствует ответ на нуклеарный, но не капсидный антигены). Предрасположенность имеет наследственный характер (как первичный ИД), однако синдром якобы появляется вторично после инфицирования вирусом, что приводит к развитию инфекционного мононуклеоза с аплазией костного мозга, некрозами печени; у 25% больных возникают лимфомы, часты рецидивирующие инфекции. Противовирусные препараты неэффективны.

Согласно новым данным, связь синдрома с вирусом Эпштейн-Барр отвергается (Могга М. и др., 2001). Синдром обозначают как «X-сцепленную лимфопролиферативную болезнь». Описаны мутации гена SH2D1A, который локализуется в сегменте q25 X-хромосомы и кодирует белок SAP (SLAM – семейство сигнальных молекул лимфоцитов. К семейству SLAM относятся гены молекул CD48, CD84, 2B4, BCM1-L). Мутации этого гена в Т-клетках приводят к нарушению их взаимодействия с В-лимфоцитами, усилению их пролиферации.

D82.4 – Синдром гипергаммаглобулинемии E (IgE).

Механизм: у больных, по-видимому, имеется сывороточный ингибитор, направленный против субпопуляций лимфоцитов (Т-супрессоров) и нейтрофилов, в крови уровень IgE резко увеличен.

ОИС: отмечается дефицит Т-лимфоцитов (CD45RO – маркер памяти), хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение уровня Т_c и Т_e-клеток, ЕК, но увеличено количество В-лимфоцитов. Уровень IgE в сыворотке крови больше 1000 МЕ/мл и достигает 40000 МЕ/мл, уровни других иммуноглобулинов изменены слабо, иногда снижена или повышена концентрация IgD. В крови увеличена концентрация гистамина (75-100 мкг/л), который может изменять реактивность в связи с наличием к нему рецепторов на иммунокомпетентных клетках.

Клиника: характерны «холодные» абсцессы кожи и подкожной клетчатки; деструктивные пневмонии, атопический дерматит, дисплазия структур лица; переломы трубчатых костей.

Диагноз основывается на клинике, оценке уровня IgE и дополнительном обследовании.

Лечение включает пожизненную антибактериальную и симптоматическую терапию. Использовался циклоспорин А (5 мг/кг/сутки в течение 18 мес). Отмечено снижение IgE на фоне приема препарата.

Клинический пример. Гипер-IgE-синдром. Больная К. 6 лет. Девочка от II беременности, II родов без патологии. Масса тела при рождении 3700, длина 54 см. До 1 г. вскармливалась грудью, развивалась нормально. Привита только BCG и против полиомиелита. В 3 мес. диагностирован экссудативный диатез. В последующие годы часто беспокоил зуд на фоне умеренных проявлений дерматита. Замечено, что усиление зуда предшествует обострению гнойной инфекции. В 3 г. перенесла коклюш, в 4 г. – скарлатину.

В возрасте 3 мес., на фоне нормальной температуры, впервые появились гнойничковые высыпания на волосистой части головы и 3 паронихия. В 4 мес. - несколько псевдофурункулов и правосторонний подмышечный гнойный лимфаденит. Несмотря на лечение антибиотиками и иммуноглобулином, псевдофурункулез принял рецидивирующее течение. Развился остеомиелит правой большеберцовой кости. Получала антибиотики и плазму. До 1 года больше не болела. В 1 год перенесла грипп, без осложнений, в 2 года пневмонию. Бронхо-легочные заболевания повторялись, в 3 года 9 мес (бронхит), 3 г 2 мес и в 5 лет (левосторонняя пневмония). При последнем заболевании на рентгенограмме выявлена полость. Продолжали повторяться эпизоды кожной гнойной инфекции: в 3 г и 4 г 8 мес. - фурункулез, в 5 л 3 мес. - абсцессы в подмышечной области и в области правой лодыжки, в 5 л 7 мес. - абсцесс левой ягодицы, правосторонний подмышечный и шейный лимфаденит; затем еще 2 абсцесса. При обследовании выявлено снижение фагоцитарной активности.

Состояние при поступлении удовлетворительное. На коже определяются множественные рубцы – следы перенесенной гнойной инфекции. Другой патологии не обнаружено. Уровень IgE – 2000 кЕД/л. Клинический диагноз: Гипер-IgE синдром. Атопический дерматит. Рецидивирующие гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки. Абсцесс наружного уха справа. Кандидозный стоматит. Динамика лечения на рис. 11.3.

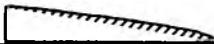
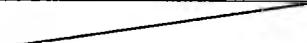
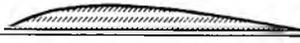
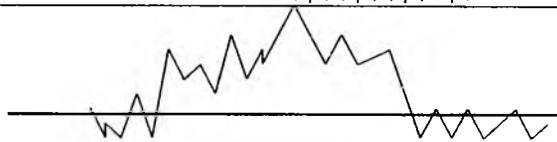
Симптомы, лечение	Дни госпитализации							
	1-й	5-й	10-й	15-й	20-й	25-й	30-й	35-й
Абсцесс шеи								
Абсцесс ушной раковины								
Стоматит	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○							
Кашель								
Коревая сыпь	☼ ☼ ☼ ☼							
Температура 39°C 38°C 37°C								
Антибиотики	а а а а а а а а а а б б б б б б б б б б							
Противогрибковые средства	нистатин н и з о р а л							
Тактивин (по схеме)	Т Т Т Т Т -----							
Иммуноглобулин 4,5 мл	*****							

Рис. 11.3. Больная К., диагноз: синдром IgE-гипериммуноглобулинемии, динамика клинического состояния и лечения

D82.8 – Иммунодефицит в сочетании со значительными дефектами уточненными. Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар).

Механизм: мутация гена *ATM* в регионе q22-23 11-й хромосомы (частота 1:40000). Ген *atm* кодирует фосфатидилинозитолкиназу, участвующую в клеточном делении и передаче сигналов активации. Его дефектность приводит к нарушению созревания и функций Т- и В-клеток, неврологическим и сосудистым расстройствам (Rosen, 1993).

ОИС: снижен уровень CD3⁺, CD4⁺ Т-лимфоцитов, нормальный или увеличен уровень CD8⁺, дисиммуноглобулинемия, нередко дефицит IgA, снижены количество IgG, IgG₂, IgG₄, ответ на ФГА и на бактериальные антигены; иногда гипоплазия тимуса и атрофия лимфоузлов, дисбаланс Тх/Тс, увеличение уровня α-фетопротеина.

Клиника: полиморфна, изменения в системе иммунитета в начальной фазе заболевания не наблюдаются, или незначительные; могут преобладать неврологические и сосудистые расстройства, телеангиоэктазии склер и кожи, мозжечковая атаксия, дисгенез яичников; в дальнейшем поражение системы иммунитета усиливается; характерно развитие затяжных, вялотекущих и хронических пневмоний; смерть от инфекционных и сосудисто-неврологических расстройств.

Мы наблюдали 6 детей с данным синдромом в двух семьях. У некоторых заболевание проявилось в раннем возрасте, а у братьев и сестер могло наблюдаться лишь в более позднем периоде (4-6 лет). Характерным было развитие затяжных, вялотекущих и хронических пневмоний. Дети погибали от осложнений инфекций и сосудисто-неврологических расстройств. Двое умерло от опухолевого поражения печени.

Лечение: антибактериальная терапия, введение иммуноглобулинов частично купирует синдром.

Клинический пример. Больная Е. 7 лет. Девочка от здоровых родителей, от II беременности, протекавшей с токсокозом в 1 половине, вторых срочных стремительных родов. Старшая сестра пробанда умерла в возрасте 4 лет от острого лейкоза. Младшая сестра – здорова.

Девочка родилась с массой тела 3600 г, длиной 51 см. Находилась на естественном вскармливании до 2 месяцев, затем - на искусственном. К 1 году весила 8 кг, отставала в моторном развитии. Начала ходить с 1 г 3 мес. Тогда же была отмечена шаткость походки. Прививалась по возрасту без осложнений. Перенесла ветряную оспу в легкой форме. До 3 лет воспитывалась дома, не болела.

Впервые заболела в возрасте 3 лет пневмонией. После выздоровления постоянно сохранялся влажный кашель, слизистые выделения из носовых ходов. В 6 лет перенесла фурункулез волосистой части головы, в 6 лет 4 мес - острый бронхит, в 6 лет 6 мес - пневмонию. На фоне бронхита, в возрасте 6 лет 4 мес было замечено ухудшение походки, усиление гиперкинезов. В областной больнице установлен диагноз синдрома Луи-Бар. Тогда же впервые обратили внимание на телеангиэктазии.

Госпитализирована в состоянии средней тяжести, с выраженной мозжечковой атаксией и телеангиоэктазиями склер. Отмечалась гипоплазия миндалин, слизистые выделения из носовых ходов, ослабление дыхания в легких и единичные мелко- и средне-пузырчатые хрипы. При лабораторном исследова-

CD8⁺ Т-лимфоцитопения: у больных детей резко снижен уровень или почти отсутствуют CD8⁺ Т-лимфоциты. Уровень CD3⁺ Т- и CD4⁺ Т-лимфоцитов нормальный, В-лимфоцитов – тоже, или – повышен, но снижена концентрация иммуноглобулинов. Причина – дефект в гене ZAP-70 не-*src* семейства протеин тирозинкиназ, локализованного в хромосоме 2q12.

Клинически: рецидивирующие, часто смертельные инфекции у детей.

Дефицит активации Т-лимфоцитов: при нормальном уровне клеток с фенотипом Т-лимфоцитов отсутствует их пролиферация или продукция цитокинов после стимуляции митогенами или антигенами, или активаторами Т-клеточного рецептора (TCR). Предполагается дефект сигналов трансдукции от этого рецептора внутрь клетки. По клинике этот ИД напоминает другие дефекты Т-клеток.

Общий переменный иммунодефицит с преобладанием недостаточности В-клеток.

Общая переменная иммунная недостаточность – гетерогенный синдром с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета (частота 1:50000-1:200000). Встречается у детей, но иногда проявляется в 20-30 лет. Предполагаются мутации гена V3-23 В-лимфоцитов. Для него характерно: низкий уровень IgG-антител или они отсутствуют; лимфоцитопения, снижен уровень В-клеток, иногда они отсутствуют, нарушена пролиферация Т-клеток (Кондратенко и др., 2001).

Характерны различные комбинации недостаточности Т- и В-лимфоцитов, снижено количество Тх, ЕК и увеличено Тс; часто понижены уровни IgG (<3 г/л), IgA, IgM, что сближает синдром с наследственной гипогаммаглобулинемией.

Клиника: гнойно-воспалительные и вирусные инфекции бронхов, легких, лор-органов, глаз; артриты. Часто описывается у детей старшего возраста и взрослых как вторичный ИД в сочетании с аутоиммунными заболеваниями.

D.83.2. ОВИН с аутоантителами к Т- или В-клеткам; является скорее вторичным ИД.

D.84. Другие иммунодефициты

D.84.0. Дефект функционального антигена-1 лимфоцитов (LFA-1, CD11a/CD18). Недостаточность этой молекулы адгезии (CD11a/CD18) лимфоцитов, ведет к нарушению активности лимфоцитов, других лейкоцитов, их взаимодействию (см. LAD-1 синдром).

D.84.8. Другие уточненные и цитокиновые иммунодефициты.

Количество идентифицированных ИД постоянно увеличивается. Различают дефекты генов, ответственных за синтез цитокинов, рецепторов, связывающих их, систем, передающих внутриклеточные сигналы от рецепторов.

Кроме того, иммунодефициты могут быть связаны с полиморфизмом генов рецепторов врожденного иммунитета (TLR и др.) цитокинов у разных индивидов, обусловленным заменой единичных нуклеотидов, приводящей к снижению или увеличению продукции соответствующих рецепторов и цитокинов. Воздействия различных агентов в таких ситуациях приводят к патологическому повышению или снижению их уровня. Низкий уровень продукции цитокинов, также как и высокий, при воздействии ЛПС (эндотоксина) может быть причиной развития сепсиса, особенно при наличии аллеля 2, ответственного за высокий уровень рецепторного антагониста ИЛ-1.

В нашей лаборатории [Новикова В. И., 1985] обследован ребенок с нарушением MIF (ФГМЛ)-образующей способности Т-лимфоцитов. Несмотря на достаточное количество Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов, у ребенка (1 мес.) ФГМЛ не образовывался, и отсутствовала реакция на митогены, что могло быть обусловлено врожденным дефицитом выработки медиаторов ПЧЗТ. Этот иммунодефицит вызвал инфекционный процесс, при котором условно-патогенная микрофлора привела к расплавлению и некрозу тканей, больной умер от деструктивной пневмонии.

Известны аллели гена ФНО α с заменой нуклеотидов в положении -308 (G-A), что ведет к увеличению продукции ФНО α в 2-5 раз и чувствительности к сепсису, тогда как в положении -238A – к его снижению в 2-3 раза по отношению к норме.

Диссеминированная БЦЖ-инфекция была ассоциирована у детей с дефектом продукции ФНО α макрофагами при стимуляции интерфероном- γ ; обнаружен дефект его рецептора (INF- γ R1) и мутация гена хромосомы 6q22-q23 (Walkie et al., 2000; Uthaisangsook et al., 2000). Второй случай такой инфекции был связан с мутацией β 1 цепи рецептора ИЛ-12, который стимулирует синтез ИНФ- γ (Lammas et al., 2000).

Мутация гена субъединицы p55 рецептора ФНО (INFRSFJA) приводит к нарушению связывания ФНО, повышению его уровня, лихорадке, артритам, конъюнктивитам (TNF receptor-associated syndrome – TRAPS).

Описаны дефекты ИЛ-2 и ИЛ-2-рецептора. Дефицит ИЛ-2 протекает как комбинированный со снижением концентрации иммуноглобулинов и угнетением пролиферации лимфоцитов [Wernberg K., 1990], добавление в культуру экзогенного ИЛ-2 восстанавливает пролиферацию. Хотя ИЛ-2 обладает сродством к относительно немногим клеткам, имеющим к нему рецепторы (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты), дефекты его генов сопровождаются не только угнетением пролиферации и апоптозом Т-лимфоцитов, но и гемолитической анемией, повышением уровня IgG1 и IgE, хроническим энтероколитом и другими эффектами. Еще разнообразнее проявления генов цепей его рецептора: при мутациях гена β -цепи развиваются аутоиммунные болезни; «нокаут» гена γ -цепи, общей для других цитокинов, вызывает тяжелый комбинированный иммунодефицит.

Мутация IL2Ra (CD25) сопровождалась пневмониями, кандидозом, гастроэнтеритом, лимфоденопатией и низким уровнем IgA.

Дефицит рецепции Т-бластами IL-1 у мальчика сочетался с отитом и пневмониями. Учитывая множество аллельных вариантов генов всех цитокинов и их рецепторов, которые определяют 10-кратные индивидуальные различия в продукции цитокинов и соответствующих рецепторов (Коненков В.И., 2003), вероятность возникновения их различных патологических комбинаций – как с высокими, так и с низким уровнем активности чрезвычайно велика. Поэтому не менее 10-15% людей имеют генетическую предрасположенность к ИД, и хотя не у всех возникает первичная ИДБ, но может быть – вторичная. Следовательно, в основе многих как первичных так и вторичных ИДБ лежит генетическая предрасположенность индивидуума к их развитию, особенно под влиянием минорных воздействий.

Дефициты системы хемокинов связаны с мутациями их генов. Мутации гена рецептора хемокинов CXCR4, взаимодействующего с членом семейства СХС хемокинов SDF-1 (stromal cell-derived factor, CXCL12) приводит к угнетению миграции лейкоцитов из костного мозга. Развивается лейкопения, гипогаммаглобулинемия, снижается количество предшественников Т-клеток, В-клеток памяти. У детей наблюдаются хронические бактериальные инфекции, вирусный папилломатоз кожи, В-лимфомы.

Повышенная восприимчивость к инфекции встречается в связи с уменьшением адгезивных свойств лейкоцитов, дефектом экспрессии поверхностных мембранных белков – интегринов (в частности, LFA-1 или CD11), ответственных за межклеточные взаимодействия.

При лимфопролиферативных синдромах на лимфоцитах встречается дефицит Fas (CD95) рецептора или его лиганда, из-за чего нарушен апопоз.

Встречаются мутации CD3 γ цепи со сниженной экспрессией CD3 комплекса на Т-лимфоцитах.

Дефициты фагоцитов

Известны многочисленные количественные и функциональные дефекты поли- и мононуклеарных (моноциты, макрофаги) фагоцитов, которые можно объединить в 4 группы:

- недостаточная активность ферментов фагоцитов проявляется снижением бактерицидной активности (недостаточность миелопероксидазы, NADP-Н-оксидазы, ферментов гексозомонофосфатного шунта и образования перекиси водорода).
- нарушение спонтанной и индуцированной подвижности (хемотаксиса) фагоцитов, обусловленное дефектами структуры сократительных белков (актин) или структур, воспринимающих и реализующих хемотаксические сигналы.
- дефекты в структуре мембран клеток, недостаточная экспрессия на них молекул адгезии CD11/CD18; рецепторов для С3-компонентов комплемента, рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и цитокинов.
- недостаточность факторов сыворотки крови, необходимых для нормальной функции фагоцитов (опсонины, хемотаксические факторы).

Если первые три группы – это дефекты самих фагоцитов, то последняя группа обусловлена недостаточностью вспомогательных факторов (табл. 11.1). Описано сочетание дефекта экспрессии на моноцитах рецепторов для IgG и С3b, дефекта фагоцитоза, HLA-DR антигенов и дефицита цитоскелетного виментина с отрицательными пробами ПЧЗТ, что сопровождалось рецидивирующей лихорадкой и инфекцией слизистых оболочек и кожи. Известен дефицит Fc γ RIIb рецептора и антигенов NA1 и NA2 у матери с аутоиммунной нейтропенией (CD16) у ребенка.

Хроническая гранулематозная болезнь обусловлена дефектами группы генов и характеризуется тем, что полинуклеары способны к фагоцитозу, но не переваривают поглощенные каталазоположительные микробы (стафилококки, анаэробы). В основе этого процесса лежат мутации в хромосомах 1q25, 7q11.23, 16q24, Xp21.1 и дефект НАДФ Н-оксидазы, катализирующий превращение O₂ в супероксид-анион O₂⁻, необходимый для проявления бактерицидной активности нейтрофилов. Активная оксидаза состоит из двух мембранных (gp91 и p22- phox) и двух цитоплазматических (p47- phox и p67-phox) субъединиц. В 70% случаев встречается дефицит gp91- phox (Х-сцепленный), в 20% дефекты p47 и в 5% – p22 (ауто-сомно-рецессивные). В фагоцитах персистируют каталазоположительные стафилококки, клебсиеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, грибы (Дамбаева и др., 2002).

Клиника: уже на 1-4 году жизни у детей возникают экзематозный дерматит, гнойные поражения кожи, абсцессы в различных органах, гепатоспленомегалия, лимфадениты, бронхопневмонии, дерматиты, диарея и др.; присоединяется грибковая инфекция [Гомес Л. А. и др., 1991, Gallin J. I., 1990].

Лабораторными диагностическими критериями служат: отсутствие или резкое угнетение киллинга фагоцитированных бактерий и грибов, отрицательные и сниженные НСТ-тест, сниженные хемилюминесценция после фагоцитоза частиц зимозана или латекса и хемотаксис нейтрофилов.

Лечение: постоянная антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия, ИНФ- γ , лейкоцитарная масса, пересадка костного мозга. полиоксидоний стимулировал киллинг стафилококков у таких больных (Дамбаева и др., 2002).

Первичные дефекты функции фагоцитов

Патология	Функциональный дефект	Пораженные клетки	Дефектный механизм	Наследование	Сопутствующий признак
Хронический гранулематоз	Уничтожение бактерий	Н, М	Выработка супероксида кислорода	АР, Х	Волчанка у матерей
Недостаточность миелопероксидазы	То же	Н, М	То же	АР	–
Болезнь Чедиака-Хигаси	Передвижение и уничтожение бактерий	Н, М	?	?	Изменение окраски волос, гранулы в фагоцитах
Недостаточность связывания актина	Передвижение	Н	Полимеризация актина	АР	–
Синдром Швекмана	То же	Н	?	АР	Нарушение функции поджелудочной железы
Недостаточность адгезии	Адгезия, хемотаксис	Н, М	CD11/CD18	АР	–

Примечание: Н – нейтрофилы, М – макрофаги, АР – аутосомно-рецессивное, Х – сцепленное.

Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы ведет к нарушению киллинга микробов и развитию клиники хронического гранулематоза в сочетании с гемолитической анемией из-за дефицита фермента в эритроцитах. Диагноз основывается на недостаточности фермента и киллинга бактерий и грибов (кандида).

Недостаточность миелопероксидазы фермента азурофильных гранул нейтрофилов и моноцитов (частота 1:4000) обусловлена мутацией ее гена; ослабляется киллинг микробов, что предрасполагает к кандидозной и стафилококковой инфекциям.

Синдром Чедиака-Хигаси – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена в хромосоме 1q42-q44, что приводит к нарушению «текучести» мембран лейкоцитов и появлению гигантских гранул; клинически характеризуется повышенной чувствительностью к гнойной и вирусной инфекции и ослаблением окраски волос, кожи и радужки глаз. В цитоплазме нейтрофилов и макрофагов, тромбоцитов, меланоцитов, гепатоцитах, эпителии почек и др. появляются азурофильные гигантские гранулы, образующиеся вследствие слияния цитоплазматических гранул. В нейтрофилах они содержат миелопероксидазу. Одновременно наблюдаются патологическая агрегация меланосом в меланоцитах и, как следствие, альбинизм. Повышенная предрасположенность к инфекции объясняется нарушением процесса поступления миелопероксидазы в вакуоли и слабым ответом нейтрофилов на хемотаксические стимулы.

Диагностика: выявление гигантских гранул в нейтрофилах при окраске на миелопероксидазу; нарушение киллинга бактерий, характерная клиника – гепатоспленомегалия, альбинизм кожи, волос, глаз, лимфоаденопатия, бронхиты, пневмонии, абсцессы в коже и клетчатке, фотофобия. Пренатальная диагностика возможна со 2-го триместра беременности: в клетках амниона, хориона, лейкоцитах выявляются фосфатаза – положительные крупные лизосомы.

Лечение: полезны высокие дозы витамина С (500 мг/сутки – детям, до 2000 мг/сутки – взрослым), усиливающие киллинг бактерий, в тяжелых случаях – спленэктомия, пересадка костного мозга.

Дефект функции актина в нейтрофилах обусловлен отсутствием его полимеризации в волокнах, в связи с чем нарушается их миграция в очаг воспаления и ответ на хемотаксические сигналы.

D.84.0. Дефицит адгезии лейкоцитов, LAD (Leucocyte Adhesion Deficiency) – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу обусловлено нарушением экспрессии на лейкоцитах молекул адгезии – CD11/CD18 LAD-1 из-за дефекта гена в хромосоме 21q 22.3. Описано менее 100 случаев этого синдрома (Ковалев Г.И. и др., 1995).

CD18 служит β_2 цепью многих интегринов, имеющих на лейкоцитах, в том числе LFA-1 (CD11a/CD18), присутствующего на Т-лимфоцитах и нейтрофилах, моноцитах, CD11b/CD18 (MAC-1), являющегося рецептором для iC3b (CR3) фрагмента комплемента и CD11c/CD18. При LAD-1 из-за отсутствия CD18, LFA-1, MAC-1 нарушается взаимодействие лейкоцитов с другими клетками, нейтрофилы не связываются с клетками эндотелия и не мигрируют в ткани в ответ на хемотаксические стимулы, не взаимодействуют с микробами, покрытыми комплементом.

Синдром LAD-II клинически сходен, но уже на эндотелии нет CD15_s-лиганда, с которым связываются CD62 P, E, L-селектины фагоцитов на этапе «качания» (роллинга) перед прикреплением к эндотелию, протекает легче, но с задержкой умственного и физического развития ребенка.

Различают тяжелое и среднетяжелое течение в зависимости от степени нарушений адгезии. Развиваются инфекционные поражения кожи и слизистых оболочек, возникают незаживающие язвы при слабом образовании гноя. У детей – рецидивы пиогенных инфекций с первых недель жизни, омфалит, синуситы, пиодермии, трахеобронхиты, пневмонии, септицемия.

Диагностика: отсутствие или слабая (3-10% нормы) экспрессия CD11b – 27% (норма – 72%), CD18 – 22% (норма – 85%), количество нейтрофилов в крови резко увеличено (в 5-10 раз), нарушен их хемотаксис, но не киллинг. Оценка адгезии на пластике – прилипают 13% нейтрофилов (в норме 30-90%). При LADII отсутствует экспрессия CD15_s (норма – 70%).

Лечение: антибактериальная терапия, стимуляторы хемотаксиса, лейкоцитарная масса, трансплантация костного мозга; генная терапия.

Агранулоцитозы и нейтропении. Лейкопении – снижение уровня лейкоцитов крови, обычно нейтрофилов, нередко с появлением юных клеток. По степени снижения их уровня различают: первая степень – нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$; вторая – $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$; третья – $0,1-0,5 \times 10^9/\text{л}$; четвертая $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$. Легкие нейтропении могут клинически не проявляться. Среднетяжелые и тяжелые, как правило, служат причиной ИД и сопровождаются бактериальными и грибковыми инфекциями. Агранулоцитоз – полное отсутствие гранулоцитов в крови, часто сопровождается тяжелыми нейтропениями.

Причинами приобретенных лейкопений служат: токсические агенты (химические вещества, радиация и др.); лекарственные препараты; аутоаллергические реакции; вирусные инфекции; опухоли; голодание.

Врожденные нейтропении (нейтрофилов менее $0,3 \times 10^9/\text{л}$) могут быть основой развития недостаточности функций нейтрофилов, ведущей к стафилококковой инфекции и гибели детей. При инфантильном летальном агранулоцитозе количество нейтрофилов резко уменьшено или они вообще отсутствуют (Алексеев Н.А., 2002).

Врожденные нейтропении – группа заболеваний, развивающихся в раннем детском возрасте и не связанная с известными причинами и заболеваниями, в том числе с аутоаллергией. Нижние нормальные диагностические уровни абсолютного количества нейтрофилов в крови составляют: 1-я неделя жизни – $1,8 \times 10^9/\text{л}$, возраст до 1 года – $1 \times 10^9/\text{л}$, старше 1 года – $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Их снижение указывает на нейтропению. При их уровне менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ частота инфекций резко увеличивается.

Инфекции кожи и тканей (абсцессы, фурункулы, септицемия) возникают при тяжелых нейтропениях. Преобладающая флора в очагах поражения – стафилококки, кишечная и синегнойная палочки.

Врожденный агранулоцитоз, тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) обусловлены дефектами генов, ответственных за продукцию Г-КСФ (G-CSF) и сопровождается стойкой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов в крови), угнетением созревания нейтрофилов в костном мозге на стадии промиелоцита, развитием тяжелых бактериальных инфекций. Диагноз основывается на анамнезе, клинике, уровне нейтрофилов. Лечение: рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) – филграстим, нейпоген (3-60 мкг/кг) увеличивает уровень нейтрофилов в крови, а гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF) – не эффективен. При отсутствии эффекта от Г-КСФ рекомендуется пересадка совместимого костного мозга.

Циклическая нейтропения характеризуется периодическим падением уровня (до $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$) нейтрофилов (через каждые 3 недели) в течение 3-10 дней, что сопровождается лихорадкой, лимфоаденопатией, стоматитом, бактериальными инфекциями. возникает чаще на первом году жизни, но может быть и у взрослых и сопровождается клональной пролиферацией CD56⁺ – больших гранулярных лимфоцитов. Применяют кортикостероиды, Г-КСФ.

Аллоиммунные неонатальные нейтропении возникают у новорожденных многорожавших матерей при несовместимости антигенов нейтрофилов, особенно при отсутствии у матери NA-1 и NA-2 антигенов нейтрофилов (NA – нуль фенотип), на которых локализуется FcγRIIb (CD16) – низкоаффинный рецептор для IgG. Материнские IgG-антитела проникают через плаценту и вызывают нейтропению у ребенка до 6 мес. Введение Г-КСФ уменьшает экспрессию NA1 и NA2 антигенов и повышает количество нейтрофилов.

Модуляции уровня нейтрофилов в крови

Иммунодефициты сопровождаются как снижением, так и увеличением уровня нейтрофилов в крови, что обычно соответствует лейкопении или лейкоцитозу. Нейтрофилы высокочувствительны к различным инфекционным и неинфекционным воздействиям на организм, которые чаще приводят к повышению их уровня в крови и активации (см. 1). Различают физиологический и патологический нейтрофиллез. Физиологический наблюдается при физической нагрузке, приеме пищи, при беременности. Он не сопровождается изменением свойств пула нейтрофилов и формируется в основном за счет пристеночного пула нейтрофилов, которые адгезированы к эндотелию сосудов за счет интегринов (CD18/CD11 a, b, c) и L-селектинов.

Повышение в крови уровня нейтрофилов – нейтрофилия (нейтрофиллез) наблюдается при любом воспалительном процессе и отражает его тяжесть. По динамике уровня нейтрофилов можно судить о прогнозе заболевания. Еще большее клиническое значение имеет степень дифференцировки нейтрофилов в ряду: юные – палочкоядерные – сегментоядерные. Появление в крови юных, которые в норме не

встречаются, указывает на тяжелый процесс и истощение костного мозга. «Сдвиг влево» в формуле крови – неблагоприятный признак, который может прогнозироваться по нарастанию уровня палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным (в норме 1:15-1:30); появление в них патологической зернистости также неблагоприятный признак.

Недостаточность комплемента и других факторов врожденного иммунитета (D.84.1.)

Недостаточность любого компонента системы комплемента приводит к различным заболеваниям (табл. 11.2). Некоторые гены системы комплемента локализованы в 6-й хромосоме и ассоциированы с генами HLA-системы (главным комплексом гистосовместимости). Дефицит C1q сопровождается гипогаммаглобулинемией, СКВ-синдромом, системным васкулитом, болезнью Рейно, рецидивирующей инфекцией (септицемия, менингит); а C1r – инфекциями, гломерулонефритом с отложением в мезангиуме почек IgM и C3b, некрозом кожи, СКВ-синдромом.

Таблица 11.2

Дефициты системы комплемента человека

Дефицит фактора	Наследование	Сцепление с главным комплексом гистосовместимости (HLA-генами)	Клинические проявления
C1q	АР		Пиогенные инфекции, синдром подобный системной красной волчанке (СКВ), болезнь Рейно, системные васкулиты, язвенный стоматит, поражение почек
C1r			
C1s			
C4	АР	+	То же
C2	АР	+	Волчаночноподобный синдром с фоточувствительностью, васкулиты, аутоиммунные болезни, пневмококковые септицемии
C3	АР	-	Рецидивирующие пиогенные инфекции (дефект опсонинов), менингиты, пневмонии
C5	АР	-	СКВ, гломерулонефрит, инфекции
C6	АР	?	Инфекции, вызываемые нейссериями, СКВ, гломерулонефриты
C7, C8, C9	АР	-	То же
Ингибитор C1q	АД	-	Наследственный ангионевротический отек
Инактиватор C3b	АР	-	Возвратные пиогенные инфекции
Пропердин		-	То же и нейссерияльная инфекция
Фактор D			Синуситы и бронхиты

Примечание: АР – аутосомно-рецессивное; АД – аутосомно-доминантное.

Дефицит C4 компонента встречается у 1% населения, чаще у девочек, может быть бессимптомным; проявляется синдромом подобным СКВ, но отсутствуют LE-клетки и анти-ДНК антитела, возможен инсулинзависимый сахарный диабет, отмечается гиперкреатоз кожи ладоней и стоп.

Дефицит C2 сопровождается аутоиммунными заболеваниями, СКВ-синдромом (без анти-ДНК антител и LE-клеток), повышенной фоточувствительностью, васкулитами, пневмониями, менингитами, септицемией.

Дефицит C3, приводит к недостаточности опсонинов; ассоциирован с СКВ-синдромом, артралгиями; дерматитами, гломерулонефритами, аутоиммунными заболеваниями, часто встречаются пневмонии, менингиты, перитониты, вызываемые пневмококками, нейссериями, стафилококками.

Дефицит C5 вызывает недостаточность хемотаксического фактора C5a, приводит к менингококковым инфекциям, развитию СКВ.

Дефицит C6 приводит к развитию гонококковых и менингококковых инфекций, системной и дискоидной красной волчанке, синдрому Шегрена.

Дефициты C7-C9 ассоциированы с СКВ и рецидивами нейссерияльных инфекций.

Эти дефициты наследуются по аутосомно-доминантному типу. У гомозиготных больных недостаточность проявляется в тяжелом варианте с частотой 1:1500-1:3000. Дефект предыдущего компонента комплемента блокирует активацию последующих за ним компонентов. Поэтому не появляются промежуточные продукты активации, участвующие в реакциях анафилаксии и воспаления.

В связи с тем, что от комплемента зависят агрегация и растворимость иммунных комплексов, нарушение этих его функций может быть причиной развития иммунокомплексной патологии. Дефекты в системе комплемента предрасполагают к возникновению нефритов, СКВ, СКВ-синдромов, различных васкулитов. Особенно тесная связь имеется между дефицитом компонентов классического пути активации и болезнями иммунных комплексов. К последним предрасположены люди с дефицитом C1 и C4.

Снижение гемолитической активности (CH50) может наблюдаться как вторичное состояние при различных инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся образованием иммунных комплексов. Однако оно может указывать и на дефицит какого-то фактора системы комплемента. Кроме того, в крови могут появляться продукты активации системы комплемента, которые характеризуют процесс воспаления: анафилотоксины C4a, C3a, C5a, фрагменты C4d, Ba, C3dg, мембраноатакующие комплексы C5-C9 и др. Их определение имеет прогностическое значение.

Известны генетические дефекты двух регуляторных факторов системы комплемента: C1-ингибитора (уровень в норме 0,18-0,48 г/л) и C3-инактиватора (в норме 0,16-0,25 г/л).

Д84.1. Дефицит ингибитора C1-эстеразы. Наследуется по аутосомно-доминантному типу; снижено содержание ингибитора C1-компонента системы комплемента, уровни Т-, В-лимфоцитов близки к норме. C1-ингибитор подавляет также активность кинина 2 и брадикинина, которые вызывают сокращение клеток эндотелия с образованием щелей, через которые плазма выходит в ткани. При I-ом типе – дефектный ген: не образуется РНК-транскриптаза C1-ингибитора, при II-ом типе образуется дефектный ингибитор.

Механизм и клиника: Дефицит C1-ингибитора (α_2 -нсйроаминогликопротеин) приводит к возникновению рецидивирующего наследственного ангионевротического отека, который необходимо дифференцировать от аллергического. Встречается в семьях – болсют братья, сестры, родители. Степень выраженности дефицита различная. При полном отсутствии ингибитора отеки чаще и тяжелее; возможна структурно-функциональная его недостаточность при нормальном уровне. Под влиянием физической нагрузки, стрессов, повреждений активируется фактор Хагемана (XII фактор свертывания крови), превращающий плазминоген в плазмин, который (при отсутствии C1инг) включает классический путь активации комплемента C1-C4-C2 с образованием биологически активных пептидов, вызывающих повышение проницаемости сосудов и отек; процесс дальнейшей активации может останавливаться ингибиторами C3-конвертазы, однако при сильной активации он продолжается с образованием мембраноатакующего комплекса – C5-C9. Часто возникают отеки гортани (асфиксия, необходима трахостомия), кишки (непроходимость), подкожной клетчатки конечностей, губ.

Диагностика: наличие рецидивирующих отеков, не связанных с аллергией; недостаточность C1-инг, повышенная неспецифическая активация комплемента; во время отека из-за активации комплемента падает до нуля уровень C4 компонента.

Лечение: в острый период применяют очищенный C1-ингибитор, адреналин, кортикостероиды, свежзамороженную плазму, эpsilon-аминокапроновую кислоту, кортикостероиды. Для стимуляции синтеза ингибитора и профилактики рецидивов используют эpsilon-аминокапроновую кислоту (4-8 г/сутки перорально, но повышает свертываемость крови) и андрогены: даназол (230-600 мг/сутки), метилтестостерон (по 5 мг 2 раза/сутки ежедневно в течение 1 месяца, затем по 5 дней с 5-дневными перерывами), станазол (1-2 мг/сутки).

Комплементсвязывающие рецепторы. Определяя уровень комплемента и его компонентов, параллельно полезно оценивать состояние комплементсвязывающих рецепторов лейкоцитов: на В-лимфоцитах – C1q, CR1 (для C3b), CR2 (для C3a); на фагоцитах – CR3 (для C3b), CR4 (для C3a), C1q; на эритроцитах человека – CR1. Сопоставление этих величин позволяет более точно определить роль комплемента в иммунопатологии. Врожденный дефицит CR1 рецепторов на эритроцитах может быть причиной СКВ, а отсутствие CR1 на гломерулах, предрасполагает к нарушению клиренса иммунных комплексов и развитию пролиферативного гломерулонефрита.

Дефициты гуморальных факторов иммунитета

Дефициты опсоинов (комплемента, МСБ, антител) могут быть причинами недостаточности фагоцитоза. Врожденный дефект генов маннозосвязывающего белка крови – МСБ (норма 0,1-0,5 мг/мл) ведет к нарушению поглощения бактерий и грибов (кандиды и др.), содержащих маннозу, развиваются рецидивирующие инфекции у детей; частота встречаемости дефицита невысокая.

Дефициты интерферонов (α , β , γ) – первичные и вторичные, служат одними из главных причин вирусных инфекций, т.к. чувствительность клеток к вирусам, особенно эпителиальных, в целом зависит от уровня вне- и внутриклеточных интерферонов и активации соответствующих ферментных систем, нейтрализующих вирусы. При хронических бронхитах в бронхиальных смывах и в лейкоцитах находили низкие уровни интерферонов. Прекращение вирусных инфекций ассоциировалось с повышением уровня интерферонов.

Основным источником γ -ИНФ являются CD4-лимфоциты. Только перенос этих клеток восстанавливал его продукцию и развитие Т-клеток в Tх1 у мышей с двойным нокаутом генов RAG/IFN γ /.

Снижение образования интерферона- γ наблюдается при многих генетических полных или частичных дефицитах рецептора интерферон-гамма 1 типа, р40 субъединицы ИЛ-12 и его β 1 цепи, транскрипционного фактора STAT, рецептора ИЛ-23. При этом страдает дифференцировка Тх 1 типа, а высокие высокочувствительны к внутриклеточным инфекциям: микобактериям, сальмонеллам, хламидиям, вирусам. Ответ Тх 2 и синтез антител у них повышен.

Дефициты лизоцима и лактоферрина находили в период обострения при многих заболеваниях. Вопрос о том, являлись ли они первичными или вторичными – неясен. У детей с неспецифическими

заболеваниями респираторного тракта в лаважной жидкости обнаружено снижение содержания лизоцима. Аналогичные данные получены по лактоферрину – уровень его при бронхолегочных заболеваниях был снижен и повышался при выздоровлении.

Вторичные иммунодефицитные болезни

Общая характеристика и классификация

Приобретенные или вторичные иммунодефицитные болезни (ВИБ) – заболевания, основой которых служат недостаточность, дефекты в системе иммунитета, индуцированные экстремальными воздействиями на нее, или вирусами, другими инфектами и клинически проявляющиеся инфекциями любой локализации (Новиков Д.К., 2002, 2003).

В литературе существуют понятия «вторичный иммунодефицит» (ВИД), «вторичные иммунодефицитные состояния» (Иммунодефицитные..., 2000). Первое отражает лишь дефект в системе иммунитета, который может быть без клинических проявлений, т.е. без болезни. Второе – не имеет информационного медицинского смысла, подразумевает лишь какое-то состояние нездоровья. Часто эти «вторичные иммунодефициты» описывают как «прилагательные» при различных инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваниях (Чиркин и др., 1999; Ширинский и др., 2000).

Многие заболевания, химиотерапевтические, физические факторы и методы лечения, иные воздействия, вызывают изменения иммунореактивности, которые часто оцениваются как «иммунная недостаточность». При этом не всегда действительно наблюдается стойкий иммунодефицит, а чаще – *преходящая (транзиторная) иммуномодуляция*, сопровождающаяся изменением показателей иммунного статуса. Примерами могут служить иммуномодуляции после вакцинации, обычной физической нагрузки и др.

Причины ВИБ:

- 1. Экологические неблагоприятные воздействия на организм и систему иммунитета (физические, химические, биологические).**
- 2. Заболевания, поражающие систему иммунитета:**
 - вирусные (чаще)
 - бактериальные инфекции, паразитарные инвазии
 - аллергические и аутоаллергические, онкологические
 - нарушения обмена веществ, пролиферации клеток и потеря белка
 - прочие тяжелые заболевания
- 3. Иммунодепрессивные методы лечения**
 - лекарственная иммуносупрессия
 - лучевая и другие виды энергии в больших дозах
 - хирургические вмешательства и наркоз
 - реакция «трансплантат против хозяина» (РТГХ) после аллотрансплантации костного мозга
- 4. Физический и эмоциональный стресс**
- 5. Недостаточное питание и истощение (белковая, жироуглеводная, витаминная, микроэлементная недостаточность).**
- 6. Профессиональные вредные факторы (химические, физические, психоэмоциональные).**
- 7. Возрастные: недоншенность детей и патология старения («синдром пожилых»)**

Выяснение причин ВИБ важно для диагностики и лечения, т.к. их исключение – залог восстановления функций СИ. Причины ВИБ, если они известны, должны быть отражены в диагнозе (см. ниже).

Следует отметить, что приобретенная иммунодефицитная болезнь может быть исходно *индуцированной первичной* в виде монозаболевания, возникшего на фоне здоровья под влиянием указанных причин и *комбинированной, сочетанной*, когда она развивается на фоне другого заболевания как его осложнение.

С другой стороны, при основном клиническом признаке хронической формы ВИБ – хронической рецидивирующей инфекции, ассоциированной с условно-патогенными микроорганизмами, – не всегда выявляется основной дефект в системе иммунитета, а только признаки иммуномодуляций, что зависит от ограниченности возможностей лабораторных анализов небольшой группой малообоснованных тестов.

Можно считать, что при наличии только условно-патогенных микроорганизмов в очаге поражения, имеется и иммунодефицит. Лишь высоковирулентные бактерии (чумы, туляремии, сибирской язвы, холеры), или высокие дозы вирулентных бактерий (сальмонелл, шигелл), особенно попадающих в кровь (боррелиозы), могут преодолевать врожденные и приобретенные барьеры иммунитета. Но и в этих ситуациях, при таких острых инфекциях, существует «*относительный иммунодефицит*» – соотношение

уровня естественного и приобретенного иммунитета ниже совокупного эффекта вирулентных микроорганизмов. В этом отношении у большинства патогенных вирусов больше возможностей в преодолении иммунитетных барьеров и именно вирусные инфекции часто служат причиной возникновения иммунодефицита.

Не всегда легко отличить первичный генетический иммунодефицит от вторичного, в особенности, когда глубина иммунных нарушений соответствует критериям первичных ИД, а поздняя манифестация клинических проявлений и предшествующее им нормальное состояние здоровья, противоречит первичности. Вероятно, некоторые селективные генетические дефекты иммунитета могут оставаться скрытыми до воздействия дополнительных экзогенных факторов, например, до встречи с конкретным инфекционным агентом. Типичным примером такого механизма развития ИД является X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, время манифестации которого определяется моментом встречи носителя иммунного дефекта с вирусом Эпштейна-Барра. Другой пример – первичный дефицит IgA может проявиться лишь у взрослых.

Основные признаки истинной ВИБ:

- наличие клинического синдрома, ассоциированного с инфекцией
- отсутствие наследственной и генетической обусловленности
- возникновение на фоне нормальной реактивности в связи с заболеванием, воздействием неблагоприятных физических и биологических факторов, способов и средств лечения
- сохранение иммунодефицита (при хроническом течении) после успешного лечения основного заболевания и устранения факторов, индуцировавших его
- отсутствие спонтанной нормализации иммунного статуса
- рецидивирование ВИБ на фоне обычного лечения

Изменения иммунологической реактивности, спонтанно исчезающие при устранении индуцирующих факторов и выздоровлении, не являются истинным иммунодефицитом. Их следует считать транзиторными иммуномодуляциями, тогда как даже легкий вторичный иммунодефицит как минимум представляет собой стойкую иммуномодуляцию. Однако граница между ними относительна и условна, и возможен переход первой во вторую. Тяжелые формы ИД проявляются уже явными признаками недостаточности иммунитета, как например, нейтропении после цитостатической терапии. Вторичные ИД могут возникать в различных звеньях СИ: Т- и В-лимфоцитарном, макрофагальном, гранулоцитарном, комплементном. В локализации патологического процесса важным является состояние местного иммунитета. Общий механизм формирования ВИБ, по-видимому, заключается чаще в репрессии, подавлении функциональной активности группы генов клеток СИ, в нарушении естественно существующих межклеточных и межмолекулярных взаимодействий между рецепторами клеток и циркулирующими иммуноглобулинами, цитокинами, молекулами адгезии под влиянием различных стрессовых и патогенных агентов и воздействий. Поэтому патогенез ВИБ гетерогенен и выявить основное дефектное звено бывает трудно, а часто невозможно, поэтому часто находят дисбаланс различных показателей СИ (табл. 11.3). Однако нередко встречается прямое повреждение клеток СИ вредными агентами (цитостатики и др.).

Вторичные лимфоцитопении возникают после цитостатической, иммунодепрессивной терапии, радиационного облучения, вирусных инфекций (СПИД и др.), аутоиммунных заболеваний.

Наиболее изучены нарушения в системе лимфоидных иммунорегуляторных клеток. Известны вторичные дефициты, сопровождающиеся снижением или увеличением активности клеток-супрессоров или Т-хелперов 1 и 2 типов, причиной чего может служить апоптоз отдельных субпопуляций, индуцированный различными агентами. Угнетение или усиление функций одной из этих Т-субпопуляций ведет к сдвигу их соотношения, вызывает дисбаланс в иммунном статусе, в результате которого развиваются нарушения в других звеньях СИ. Изменяется активность Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, нарушается фагоцитарная и цитокинообразующая функция макрофагов, сопровождаемая недостатком или избытком иммуноглобулинов. В цепь нарушений вовлекаются как общие, так и местные факторы иммунитета до тех пор, пока не сформируется новое стационарное состояние, характеризующееся иными параметрами статуса, т.е. иммунодефицит.

Часто встречается дисбаланс между Тх 1 и Тх 2, сопровождающий многие внутриклеточные (туберкулез, лепра, хламидиозы, риккетсиозы и др.), а также протозойные (лейшманиоз и др.) инфекции. Индукция при этих инфекциях высокой активности Тх 2 и антител не создаст иммунитета, который зависит от Тх 1. Аналогичная ситуация возникает при вирусных инфекциях, в частности, ВИЧ-инфекции.

Угнетение активности *макрофагов* вызывает снижение фагоцитоза и продукции ИЛ-1, ФНО α , других цитокинов и, тем самым, изменяет распознавание антигенов. Последствия этого отражаются на функции других клеток СИ, развивается каскад патологических сдвигов в иммунологической реактивности.

Общая характеристика вторичных ИД

Основные показатели крови и кожные пробы	Индукторы вторичных иммунодефицитов			
	Вирусная инфекция	Стресс (травмы, операция, физич. нагрузка и др.)	Неспецифич. хрон. заболевания	Бактериальная инфекция
Лимфоциты	-	-	+	+ или -
T-лимфоциты (количество)	-	-	-	-
Tх (CD4)	-	-	+	+ или +
Tс/ц (CD8)	+ -	+	+	+
T БТЛ ФГА	-	-	-	-
B-лимфоциты	+	+ или -	+	+
B-Ig	+	+	+	+
Антитела	-	-	+	+
Ig-сыворотки	ДIg	ДIg	ДIg	ДIg
Аллергия:				
ПЧНТ	+ -	-	+	+ или -
ПЧЗТ	+ -	-	+	+ или -
Кожные пробы на антигены:				
- специфические	-	-	+	+ реже -
- посторонние	+ -	-	+	-
ЕК	-	-	+	+ или -
Нейтрофилы	+ -	+	+	+
- рецепторы	+ -	+	+	+ или -
- фагоцитоз	-	+ -	+	+ или -
- интерфероны	-	+ -	+	+

Примечание: «+» - увеличение; «-» - снижение; «+» - показатель колеблется; ДIg - дисиммуноглобулинемия.

Не менее важна система *гранулоцитов* - снижение их бактерицидной активности, хемотаксиса, уменьшение на них концентрации рецепторов может вызывать значительные изменения в других звеньях иммунитета. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов наблюдается при различных заболеваниях и воздействиях. Оно реализуется через механизмы, отмечаемые при первичных дефицитах. Снижение фагоцитарной активности может быть обусловлено нарушением: 1) опсонизации (миелома, агаммаглобулинемия, поражение печени); 2) поглощения частиц (острый лейкоз, апластическая анемия); 3) образования гранул и дегрануляции азурофильных и специфических гранул (лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз); 4) внутриклеточного метаболизма (облучение, хронический гранулематоз, ревматоидный артрит); 5) структуры мембран и уменьшением количества различных рецепторов и молекул адгезии (сепсис, гнойные процессы и т.д.); 6) хемотаксиса; 7) подавлением бактерицидности. Подавление бактерицидности нейтрофилов наблюдается при воздействии токсинов («токсическая зернистость»), при тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях, ожогах, лейкозах, белково-энергетической недостаточности, голодании. Вторичное угнетение хемотаксиса фагоцитов нередко обусловлено недостаточностью опсонинных и хемотаксических факторов комплемента и других лейкоцитов. Другая причина - появление факторов, блокирующих хемотаксис при вирусных инфекциях (корь и др.), лимфогранулоцитозе, циррозе, синдроме гипер-IgE (Джоба).

Вторичные нейтропении - уменьшение числа нейтрофилов - после цитостатической, иммунодепрессивной терапии, наблюдаются при наличии аутоантител к нейтрофилам (аутоиммунная нейтропения). Транзиторная нейтропения развивается при гемодиализе в связи с активацией C1 и фиксацией нейтрофилов в легких.

Комплемент участвует в различных фазах иммунного ответа. Избыток иммунных комплексов при инфекциях и аутоиммунных заболеваниях вызывает вторичные гипокомплементемии, появление в крови продуктов активации его классического пути (C2, C4 и др.). Возможны отложения связанного иммунными комплексами комплемента субэндотелиально (с индукцией васкулитов) и субэпителиально с повреждением эпителия. Активация его альтернативного пути может вызывать различные виды иммунопатологии. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, введенные в/в, активируют его и могут вызывать анафилактический шок. IgG-аутоантитела против C3-компонента, NF-нефретический фактор, стабилизируют от инактивации комплекс C3bBb (C3-конвертаза), активируют альтернативный путь и отложение компонентов комплемента под мембраны гломерул почек - возникает хронический мембранопролиферативный гломерулонефрит. После ожогов образование хемотаксисов C3a, C5a в связи с активацией комплемента приводит к аккумуляции нейтрофилов в легких и развитию «шокового легкого».

Следовательно, изменения, индуцированные во всех перечисленных системах, могут вести к ВИБ. Однако диагноз ее как болезни обычно не ставится, а указывается лишь на этиологию и/или характер течения.

Классификация вторичных иммунодефицитов обычно базируется на их этиологии. Однако следует иметь в виду, что при воздействии на СИ одной и той же причины часто возникают разные иммунодефициты у разных больных. Другим важным критерием является связь этого ИД с повышением чувствительности больного к инфекции, что приводит к определенному клинико-лабораторному синдрому.

Выделяют три формы вторичных иммунодефицитов: *приобретенную, индуцированную и спонтанную* (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 1999). Приобретенными ВИД считают СПИД, когда вирус разрушает лимфоидную ткань; индуцированными – те, при которых имеется конкретная причина, вызвавшая их появление (иммунодепрессивные лекарства, тяжелые заболевания, операции) и после ее устранения в большинстве случаев происходит полное восстановление иммунитета; при спонтанной форме ВИД явные причины отсутствуют, но есть клинические проявления в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов различной локализации с наличием условно-патогенной флоры. Последние – скорее следствие скрытых, ранее не проявившихся первичных ИД.

Что касается «транзиторных состояний», то следует различать «транзиторные иммуномодуляции», не являющиеся ИД, и острый, преходящий «транзиторный» иммунодефицит (см. выше). Их различие в том, что «иммуномодуляция» обычно компенсированное изменение состояния СИ и ее показателей, в том числе при нормальном иммунном ответе, тогда как даже острый ИД сопровождается инфекцией и является болезнью.

Конкретный диагноз ВИД формируется: 1) с учетом этиологии; 2) клинического синдрома; 3) выявленного дефекта в системе иммунитета.

По распространенности и локализации клинических проявлений следует выделять: 1) местные ВИБ с преимущественно локализованными дефектами системы иммунитета (например, в слизистых оболочках); 2) общие, генерализованные или системные, когда наблюдается недостаточность всей данной системы в организме (Т- и В-системы, макрофагов).

В приводимой ниже классификации ВИБ часто характеризуются как синдромы. так как не всегда ясна их связь с этиологическими факторами, патогенетическими механизмами и конкретными нарушениями иммунитета. *Синдром* – это совокупность клинико-лабораторных иммунологических, функциональных, биохимических и других признаков, характеризующих данный патологический процесс, который приводит к развитию конкретного, но недостаточно ясного заболевания.

Учитывая особенности патогенеза и локализации основного дефекта, нами [Новиков Д.К., Новикова В.И., 1994, 1996, 1998, 2003] выделены приведенные ниже ВИБ, многие из которых рассеяны в МКБ-10 (1992) в различных разделах по органопатологическим или другим признакам. Большинство из них можно отнести в разделы: D.89 «Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма», D.83.8 «Другие общие переменные иммунодефициты (ОВИД)», D50-D89 «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», однако общность их клинико-лабораторных признаков и методов лечения очевидна.

Классификация и характеристика ВИБ

Особые формы:

Общий переменный иммунодефицит – ОВИД или общая переменная иммунодефицитная болезнь – ОВИДБ

Синдром хронической усталости

СПИД как следствие ВИЧ-инфекции

Синдром переохлаждения и гипотермии («простуды»)

1. Комбинированные ВИБ:

1.1. Панлейкопенический синдром. Варианты: токсический, аутоиммунный, инфекционный, радиационный. Наблюдается уменьшение количества всех лейкоцитов, опустошение костного мозга, угнетение колониобразования. Клинически тяжелые инфекции, сепсис, Аллоиммунный посттрансплантационный вариант - РТПХ.

Лейкопенический синдром проявляется уменьшением в крови относительного и абсолютного количества нейтрофилов (см. нейтропении), однако нередко и других гранулоцитов и лимфоцитов. Лейкопении наблюдаются при аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваниях, токсических (бензольная и другие виды интоксикаций), вирусных инфекциях (ВИЧ и др.), цитостатической терапии, рентгенодиагностическом облучении, при дефицитах витаминов (В-12 и др.) и микроэлементов, апластических формах лейкозов, тяжелых инфекциях (сепсис и др.).

1.2. Общий лимфоцитопенический синдром.

Признаки: лимфоцитопения (Т- и В лимфоцитопения; количество лимфоцитов на 15% и более ниже нормы; («синдром недостаточности лимфоцитов»).

Варианты: 1) аутоиммунный с антилимфоцитарными антителами (по МКБ-10 - D.83.2. ОВИД с аутоантителами к В- или Т-лимфоцитам); 2) лимфоцитолитический как следствие разрушения лимфоци-

тов экзогенными факторами; 3) вирусная лимфоцитопения (рубрики МКБ-10 – различные вирусные инфекции). Возможна гипоплазия лимфатических узлов, миндалин, других лимфоидных образований; клинически: упорно-рецидивирующие локализованные или генерализованные бактериальные и вирусные инфекции; иногда спленомегалия.

1.3. Синдром поликлональной активации лимфоцитов.

Признаки: в крови антитела различной специфичности: к аутоантигенам, нарастание их титра к другим антигенам; гиперплазия фолликулов лимфатических узлов; повышение уровня IgG и других иммуноглобулинов; снижение уровня Т-супрессоров и увеличение Т-хелперов, В-лимфоцитов, при близком к норме уровне общих Т-лимфоцитов. Сопровождается гиперактивацией других звеньев СИ (макрофагов и др.)

Клиника: инфекционные, аутоиммунные и аллергические заболевания.

1.4. Синдром лимфоаденопатии (локализованной или генерализованной) устанавливается при наличии гиперплазии лимфатических узлов.

Варианты: а) с нормальным уровнем лимфоцитов в крови; б) с Т-лимфопенией.

Клиника: длительный субфебрилитет, вегетативная дисфункция (дистония, кардиалгия и др.). Может быть составной частью ОВИДБ.

1.5. (J.35.0.) Синдром гипертрофии и гиперплазии миндалин и аденоидов. Хронический тонзиллит. Аденоидиты.

Клиника: хронический тонзиллит, аденоидиты; количественная и функциональная дисфункции лейкоцитов и цитокинов. Один из вариантов ОВИД.

1.6. Посттонзиллоэктомический синдром. Рецидивирующие воспалительные заболевания верхних дыхательных путей после удаления миндалин в связи с хроническим тонзиллитом. Возможно умеренное снижение Т лимфоцитов, дисбаланс их субпопуляций, дисиммуноглобулинемии, снижение уровня IgM (уменьшение В-1 лимфоцитов). Наблюдаются рецидивирующие инфекции носоглотки и верхних дыхательных путей; гиперплазия («фолликулы») лимфоидной ткани на задней стенке носоглотки и области дужек миндалин.

1.7. (D.73.0; Q.89.0.) Постспленэктомический синдром. Приобретенная аспления. Спленэктомия и аспления повышают предрасположенность к бактериальным, вирусным и грибковым заболеваниям. После спленэктомии увеличен риск развития легочной пневмококковой инфекции и нередко сепсиса при участии гемофильной палочки, нейссерий, стафилококков; возможны малярия, бруцеллез и другие заболевания (Van Wyck, 1983). Среди спленэктомизированных больных смерть от сепсиса наблюдалась в 200 раз чаще, чем в обычной популяции. Известен случай, когда вакцинация против пневмококков за 4 недели до спленэктомии по поводу идиопатической тромбоцитопении и назначения антибиотиков не предупредила развития септицемии у 12-летней девочки. Угнетена продукция антител на Т-независимые антигены (стрептококки и др.), возможна Т-клеточная лимфопения, снижены первичный иммунный ответ, уровень CD4⁺CD45RA⁺ («наивных») Т-лимфоцитов, концентрация IgM и опсоинов. Вариант ОВИДБ.

1.8. (E.32.0.) Стойкая гиперплазия вилочковой железы. Тимико-лимфатический синдром. Характеризуется сочетанием тимомегалии, недостаточности надпочечников и функциональной активности лимфоцитов.

Клиника: адинамия, бледная мраморная кожа, одышка в покое, микролимфоаденопатия, гипо- и гиперсимпатикотония, синдром внезапной смерти детей.

1.9. Синдром патологии иммунных комплексов, ассоциированный с инфекционными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями.

Признаки: высокие уровни иммунных комплексов в крови, отложение их в тканях, снижение активности фагоцитов, угнетение активности Fc-рецепторов лимфоцитов; васкулиты при аутоиммунных, аллергических, инфекционных заболеваниях; гепатоспленомегалия, телеангиоэктазии.

1.10. Дисметаболические ВИБ.

1.10.1. Дефициты микроэлементов. Дефицит цинка - атрофия лимфоидной ткани, угнетение функций Т-хелперов и нейтрофилов, энтеропатический акродерматит. Дефицит меди — нейтропения, нарушение функций фагоцитов и Т-лимфоцитов; дефициты других микроэлементов (Авцын и др., 1991).

1.10.2. Иммунодефицит ассоциированный с высоким уровнем железа.

1.10.3. Иммунодефицит при гиповитаминозах. Дефицит витамина С – нарушение функций фагоцитов, угнетение синтеза антител и др. Дефициты других витаминов.

1.10.4. Иммунодефициты при недостаточности белков (алиментарный и др.), дислипидопроteinемиях и нарушениях углеводного обмена.

2. Т-клеточные ВИБ:

2.1. Т-лимфоцитопенический синдром (уровень В-клеток нормальный или умеренно увеличен). Временное снижение относительного и абсолютного уровней Т-лимфоцитов в крови на 10-20% может наблюдаться после различных стрессов, травм, физических нагрузок и даже иммунизации (вакцинации). Эта транзиторная Т-лимфопения обычно быстро проходит после устранения вызвавших ее причин. Большинство заболеваний, сопровождающихся воспалением, также приводит к понижению уровня Т-лимфоцитов в крови. Такое понижение уровня Т-лимфоцитов в период острого стресса и вос-

паления обычно сопровождается повышением содержания в крови В-лимфоцитов (CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD72⁺), что связано с их усиленной рециркуляцией, активацией и синтезом иммуноглобулинов. Состав Т- и В-лимфоцитов нормализуется при прекращении такого «синдрома напряжения». Эти изменения временные и сопровождают любую нормальную иммунную реакцию.

Т-лимфоцитопеническим иммунодефицитным синдромом следует считать значительное снижение уровня Т-лимфоцитов даже в ремиссии заболевания.

Паракортикальные зоны лимфоузлов заустевают, лимфоидная ткань атрофирована. Снижено количество Т-лимфоцитов на 15% и более от нормального уровня данного возраста. Диагноз устанавливается при повторном подтверждении на фоне ремиссии основного заболевания. Причинные варианты: аутоиммунный с наличием анти-Т-клеточных антител; стрессовый; токсический (лекарственный и др.); вирусный; дисметаболический; при саркоидозе, лимфогрануломатозе, Т-лейкозе и др. Каждый из этих вариантов по вызвавшим причинам может попадать в разные рубрики МКБ-10: саркоидозный – в D.86; аутоиммунные в D83.2 «Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к Т- или В-лимфоцитам», вирусные – в зависимости от природы вируса, например – В.00-В.09 «Инфекции, вызванные вирусом герпеса», В.33 «Другие вирусные болезни», В.99 «Другие и неуточненные вирусные болезни».

Клиника: рецидивирующие вирусные инфекции с длительным течением в сочетании с бактериальными инфекциями, гнойная хирургическая инфекция, хронические гнойные бронхиты, респираторные вирусные инфекции.

2.2. (D.83.1) Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных клеток.

Отношение CD4 Т-хелперов к CD8 Т-клеткам меньше 1,4 (и чем оно меньше, тем сильнее выражен ИД).

Синдромы нарушения соотношения Тх1 и Тх2 с преобладанием функциональной активности одной из субпопуляций. Повышение активности Тх2 ассоциировано с аллергией, некоторыми аутоиммунными (СКВ и др.) заболеваниями, неэффективностью иммунитета при внутриклеточных бактериальных (микобактерии, хламидии и др.) и вирусных (ВИЧ, гепатиты, герпес и др.) инфекциях.

Диагноз устанавливается при выявлении и подтверждении этих нарушений при обострении и в период ремиссии заболевания.

Клиника: аллергические, аутоиммунные заболевания, полиморфные рецидивирующие инфекции различной локализации.

Идиопатическая CD4-лимфоцитопения с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 300 мкл⁻¹ (или 20% от общего числа Т-лимфоцитов) выявляется при отсутствии каких-либо причин: вирусных инфекций, вредных воздействий, лечения. Динамика может быть доброкачественной и уровень CD4-лимфоцитов восстанавливается. Однако нередко развиваются оппортунистические инфекции, если одновременно наблюдается гипогаммаглобулинемия и снижен уровень CD8- и В-лимфоцитов, т.е. имеется лимфоцитопенический синдром.

2.3. Синдромы дефицита цитокинов и их рецепторов. Известны дефекты синтеза: а) интерлейкина-2; б) рецепторов к ИЛ-2; в) МИФ; г) гамма-интерферона; д) ФНОβ и др. Устанавливаются при неоднократном подтверждении. Цитокин-синтезирующую активность желательно рассчитывать на одну Т-клетку-продуцента.

3. В-клеточные ВИБ (D.89. Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма):

3.1. Синдром вторичного ИД при В-клеточных опухолях (плазмочитома, болезнь Вальденстрема, В-лимфолейкозы и лимфомы).

3.2. Пангипогаммаглобулинемия. Отмечается: гипоплазия лимфоидных фолликулов, атрофичные лимфатические узлы, уменьшение концентрации гаммаглобулинов в сыворотке крови; снижение уровня естественных и иммунных антител, отсутствие или присутствие токсических агентов, уменьшение концентрации в крови и других биологических жидкостях (сплона, другие секреты) иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA классов при нормальном или умеренно сниженном уровне и функциональной активности Т-клеток. Клинически преобладают рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, легких, других органов, менингит, сепсис.

Агаммаглобулинемия вторичного генеза. Встречаются случаи агаммаглобулинемии у взрослых (см. Приложение, задача №7).

3.3. Дисиммуноглобулинемии (вторичные). Возникают часто после вирусных инфекций, тяжелых физических нагрузок, недостатке витаминов и микроэлементов. Отмечается изменение соотношений между иммуноглобулинами при обязательном снижении концентрации одного из них на фоне нормального или повышенного уровня остальных. Могут быть дисиммуноглобулинемии: gAM, GaM, GAm, а также сочетанные, при снижении уровня двух иммуноглобулинов – Gam, gaM (табл. 11.4). Клинически наблюдаются рецидивирующие бактериальные инфекции.

При I-м типе – Gam отсутствуют или снижены уровни IgA и IgM, что сопровождается у взрослых желудочно-кишечными энтеропатиями. У детей отмечаются лимфоаденопатии, часты отиты, бронхиты, пневмонии.

II тип – gaM сопровождается низкими уровнями IgG и IgA при повышенном IgM, напоминая первичный гипер-IgM-синдром. Наблюдаются пиодермии, пневмонии, приводящие к бронхоэктазам.

III тип gAM с пониженным уровнем IgG или его отсутствием, сопровождается колиэнтеритами и целиакиеподобными энтеропатиями.

Таблица 11.4

Классификация дисиммуноглобулинемий (по Тимпнер К. Д., Нойхаус Ф., 1979)

Европейская система обозначений, тип	Американская система обозначений, тип	Концентрация иммуноглобулинов		
		G	A	M
I	II	G (N)	a (↓)	m (↓)
II	I	g (↓)	a (↓)	M (↑)
III	IV	g (↓)	A (N)	M (N)
IV	III	G (N)	a (↓)	M (N)
V	V	G (N)	A (N)	m (↓)
VI	VI	G (N)	A (N)	M (N)
VII	VII	g (↓)	A (↑)	m (↓)

Примечание: G, A, M – нормальная или повышенная концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови; g, a, m – отсутствие или сильное понижение их концентрации; ↓ - понижение; ↑ - повышение; N – нормальный уровень.

3.4. Дефициты субклассов IgG (G1, G2, G3). Дефициты IgG1, IgG2 (у детей), IgG3 иногда сочетаются с дефицитом IgA; клиника – бактериальные инфекции. Эти дефициты трудно дифференцировать от первичных.

3.5. Вторичный дефицит IgA и секреторного IgA (дисиммуноглобулинемия IV – GaM). Возможно «позднее» проявление первичного ИД. Часто дефицит IgA сопровождается появлением против него аутоантител подобных РФ, что может сочетаться с антиядерными и другими аутоантителами и симптомами аутоиммунного заболевания (РА, СКВ и др.), нередко сочетается со снижением уровня IgM. В слюне, трахеобронхиальном, кишечном и других секретах отсутствует (резко снижен) sIgA. Дефицит секреторного IgA часто сочетается с дефицитом сывороточного IgA; встречается при диарее, синдроме мальабсорбции. Однако недостаточность sIgA не всегда увеличивает чувствительность больных к респираторным, вирусным и бактериальным инфекциям, так как этот дефицит находят у здоровых людей.

Клиника: хронические бронхиты, воспаление слизистой оболочки ротовой полости (пародонтиты и др.), хронические тонзиллиты, отиты, диарея, урогенитальные инфекции и др.

3.6. Дефицит IgM (Gam, V тип дисиммуноглобулинемии). Снижен или отсутствует IgM и естественные антитела (изоагмагглюлины), антитела против грамотрицательных бактерий. Может сопровождаться атопическим и нефротическим синдромами. Возможна связь с посттонзиллэктомическим синдромом и уменьшением B-1 популяции лимфоцитов.

Клинический пример

Больная Ш. 20 лет. Поступила 14.01.92 г. Диагноз: дефицит IgM, дисиммуноглобулинемия G↑A↑m с генерализованным аллергическим дерматитом, осложненным инфекцией, инфекционным и нефротическим синдромами средней тяжести.

Анамнез. Ранее была здорова. Больна с января 1991 г, когда после гриппа появилась температура до 38-39; мокнутие ушных раковин, шеи, волосистой части головы. В марте 1991 г вводили дексаметазон, сыпь прошла. В сентябре 1991 г после вирусной инфекции высыпания появились снова, субфебрильная температура, лечилась без эффекта, а с 12.9.91 – постоянная лихорадка до 39°C.

An.vitae. В детстве болела корью, паротитом, краснухой, пневмонией; были частые ангины, хронический бронхит, полиартрит. В детстве удалены аденоиды и миндалины. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные.

St.localis: Кожные покровы бледноватой окраски, на груди, бедрах, голених пятнистая сыпь с явлениями гиперкератоза на голених. На коже волосистой части головы эритематозно-себорейные элементы, сливные корки, мокнутие, неприятный запах. Пальпируются болезненные регионарные лимфоузлы (шейные, затылочные).

Диагностические исследования: Вариант нормальной ЭКГ. Сердце – без особенностей. ФГДС от 10.01.92 г – поверхностный гастрит; дуоденогастрофагальный рефлюкс легкой степени. Легочные поля без инфильтративных теней. УЗИ от 6.02.92 г: умеренное увеличение печени неясного генеза. Правая почка с умеренно расширенными и деформированными чашечно-лоханочными структурами. Хронический пиелонефрит, пиелозктазия справа. Обзорная урограмма от 29.2-1.392 г – патологии не выявлено.

Общий анализ крови: от 15.01.92 г: Эр – $3,0 \times 10^{12}/л$; Нв – 95; ц.п. – 0,9; СОЭ – 44 мм/час; L – $8,3 \times 10^9/л$; п/л – 1%; С – 71%; Эоз – 3%; Л – 18%; М – 7%; от 21.01.92 г: Эр – $3,9 \times 10^{12}/л$; СОЭ – 50 мм/час; L – $6,9 \times 10^9/л$; С – 64%; Л – 32%; М – 4%; от 28.01.92 г: Эр – $2,9 \times 10^{12}/л$; Нв – 98%; ц.п. – 7,0; СОЭ – 42 мм/час; L – $13,3 \times 10^9/л$; С – 70%; Л – 26%; М – 4%; от 3.02.92 г: Эр – $3,9 \times 10^{12}/л$; Н – 130; ц.п. – 1,0; тромб. – 234,000; СОЭ – 30 мм/час; L – $6,2 \times 10^9/л$; С – 70%; Л – 28%; М – 2%; от 3.03.92 г: Эр – $3,6 \times 10^{12}/л$; Нв – 100; ц.п. – 0,9; СОЭ – 24 мм/час; L – $6,1 \times 10^9/л$; С – 66%; Эоз – 1%; Л – 30%; М – 3%.

Коагулограмма нормальная.

16.01.92 г: выделена культура – *S. aureus*. От 21.01.92 г – роста не получено. От 6.02.92 г – роста м/флоры не получено. От 17.02.92 г – роста м/флоры не получено.

Иммунологические анализы крови. 29.01.92 г: IgA – 1,88 г/л; IgM – 0; IgG – 21,0 г/л; Тобщ – 66%; Такт – 25%; В – 18%; ЦИК – среднемoleкулярные в большом количестве. 4.02.92 г: IgA – 2,04 г/л; IgM – 0; IgG – 14,0 г/л; Тобщ – 60%; Такт – 22%; В – 20%; ЦИК – среднемoleкулярные в небольшом количестве. 17.02.92 г: IgA – 4,24 г/л; IgM – 0; IgG – 14,62 г/л. 26.02.92 г: IgA – 5,36 г/л; IgM – 0,24 г/л; IgG – 26,04 г/л; Тобщ – 62%; Такт – 21%; В – 22%; ЦИК в сыворотке не выявлены.

Лечение. Стол 10а; режим – общий; фенкарол, савентол, нозепам; дксазон 4 мг + 0,9% ф/р - 400,0 в/в через 6 час, далее по 4 таблетки, снижая дозу. Клафоран по 1,0 в/м, а в/в капельно.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на фоне появления в сыворотке крови IgM (0,24 г/л) и отсутствия иммунных комплексов.

3.7. Синдром дефицита антител (VI тип дисиммуноглобулинемии)

Признаки: на фоне нормального уровня иммуноглобулинов отсутствуют антитела против выделенных возбудителей инфекций (например, к стрептококку, гемофильной палочке у детей); напоминает первичный ИД. Рецидивирующие инфекции, в том числе риносинуситы и отиты.

3.8. Синдром гипер-IgA на фоне снижения уровней IgG и IgM (VII-тип) сопровождается частыми бронхитами и пневмониями. Возможно IgA увеличен компенсаторно из-за недостаточности IgM и IgG антител. У детей возможны гаймориты, мастоидиты, менингиты.

4. Дефекты естественных киллеров.

Выявляются при достоверном снижении уровня ЕК и их функций; клинически – вирусные, бактериальные процессы; опухоли.

5. Приобретенные дефициты макрофагов и гранулоцитов.

Не все эти дефициты нашли отражение в МБК-10. Поэтому они могут быть отнесены в разделы: D.80-D.89. Другие нарушения лейкоцитов – иммунные. Такая рубрика как D.76.2. «Гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией» (?), весьма туманна.

5.1. Синдромы вторичных ИД при миелолейкозах.

5.2. Синдром гиперактивации макрофагов-моноцитов

Признаки: возможен моноцитоз, увеличение ИЛ-1, ФНО α , других провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях, лихорадочный синдром; артриты и воспаление различной локализации; вирусные и бактериальные инфекции, пневмонии; сепсис; раковая кахексия.

5.3. (D.70.) Пангранулоцитопения. Агранулоцитоз. Агранулоцитозы и нейтрофилопении: резкое снижение в крови количества всех гранулоцитов или нейтрофилов.

Варианты: аутоиммунный, аллергический, токсический, инфекционный.

Клиника: гнойно-септические заболевания, изъязвления слизистых оболочек.

5.4. (D.72.1.) Синдром эозинофилии.

Признаки: увеличение количества эозинофилов в крови, секретах, тканях; аллергический, аутоиммунный, паразитарный заболевания.

5.5. (D.71.) Функциональные нарушения полиморфноядерных лейкоцитов. Этот раздел МБК-10 включает гетерогенную группу ИД, связанных с дефектом конкретных функций лейкоцитов.

Дефицит рецепторов нейтрофилов и молекул адгезии.

Признаки: отсутствие или уменьшение количества нейтрофилов с соответствующими рецепторами и молекулами. Снижение их адгезии к поверхностям и клеткам. Клиника гнойно-септических заболеваний.

Дефицит хемотаксической активности нейтрофилов.

Признаки: снижение спонтанной и индуцированной их подвижности. Бактериальные гнойно-септические процессы.

Дефициты метаболической активности нейтрофилов.

Признаки: снижение показателей обычного и стимулированного НСТ-теста, активности мислопероксидазы, других ферментов.

Клиника (см. 5.1).

Дефицит поглотительной активности нейтрофилов. Отмечается понижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

Клиника (см. 5.1).

Дефицит переваривающей активности нейтрофилов. Отсутствует или снижено переваривание микроорганизмов (бактерий, грибов). Клиника - рецидивирующие процессы кожных покровов и, реже, других тканей и органов.

6. Дефициты системы комплемента вторичные:

Синдром гипокомплементемии.

Признаки: снижение гемолитической активности комплемента в крови, наличие значительного количества иммунных комплексов. Клиника: аутоиммунные, аллергические или инфекционные болезни.

Дефициты отдельных факторов комплемента, В, D и пропердина.

7. **Дефициты в системе интерферонов (α , β , γ)**. Преобладают вирусные инфекции в сочетании с бактериальными, особенно слизистых оболочек (бронхиты и др.) (Ершов Ф.И., 1996).

8. **Дефициты гуморальных факторов естественного иммунитета и опсонинов**: лизоцима, СРБ, МСБ (МВР). Нарушается опсонизация бактерий и кандид, угнетается фагоцитоз, возникают инфекции.

9. Дефициты системы тромбоцитов

9.1. Тромбоцитопенический синдром

- с антитромбоцитарными антителами (аутоиммунный, аллергический, токсический, инфекционный);
- с нарушением адгезии и функций тромбоцитов

Клинически: тромбоцитопеническая пурпура.

Течение ВИБ: острое, подострое и хроническое, рецидивирующее, сопровождающееся обострениями и постиммунотерапевтическими ремиссиями. Острое развитие ВИБ («острый иммунодефицит») возможен, например, при облучении большими дозами радиации, лечении большими дозами кортикостероидов, использовании мощных иммуносупрессивных средств (цитостатики, облучение и др.), тяжелых стрессах, при инфицировании большой дозой высоковирулентных микроорганизмов. Однако возникающая острая ВИБ без иммунокоррекции вскоре приобретает затяжное, подострое, а затем хроническое течение.

По тяжести течения ВИБ могут быть *легкими, среднетяжелыми и тяжелыми*. По величине снижения лабораторных показателей СИ соответственно: на 15-30% – I степень, на 35-55% – II степень, на 65% и более – III степень тяжести.

Иммунодефицитные синдромы

D.83.8. *Общая переменная иммунодефицитная болезнь (ОВИДБ) у взрослых*

В литературе часто описывают различные нарушения иммунного статуса при многих заболеваниях, определяя их как недостаточность иммунитета. Наши наблюдения с оценкой иммунного статуса, сделанные более чем на 2000 больных при бронхо-легочных, гнойно-воспалительных, инфекционно-аллергических заболеваниях различной локализации показывают, что, несмотря на разнообразие клинических форм инфекционных проявлений болезни, для всех них характерен дисбаланс показателей системы иммунитета, по признакам которого можно выделить «общий переменный иммунодефицит» у взрослых как самостоятельный синдром. Гетерогенность клинической инфекционной симптоматики в таких ситуациях не должна вводить в заблуждение («тяжелой инфекции»), ведь дефект гена только ИЛ-2 дает разнообразие клинико-лабораторных данных: снижение Т-лимфоцитов, анемию, энтероколит на фоне дисиммуноглобулинемии (увеличение IgG₁, IgE) и др.

Следовательно, наряду с врожденным, генетически обусловленным ОВИД у детей, существует его приобретенный вариант, проявляющийся у взрослых. Отсутствие клинических проявлений в детском возрасте и наличие возможных причин, служат основанием для отнесения его к приобретенному вторичному варианту. На основании данных анамнеза и предыдущих обследований можно дифференцировать приобретенную ОВИДБ от врожденного, первичного ОВИД. Дополнительным критерием негеномного происхождения ОВИДБ может служить восстановление секреции иммуноглобулинов, или уровня других резко сниженных показателей иммунного статуса спонтанно или после иммунотерапии.

Причинами ОВИДБ могут быть вирусные инфекции, экологически неблагоприятные факторы, средства и методы лечения, профессиональные вредности, действующие на генетически предрасположенный организм (с низким уровнем регуляторных и высоким – провоспалительных цитокинов). ОВИДБ является одним из самых распространенных синдромов недостаточности иммунитета.

Выявленные нами нарушения иммунного статуса включали комбинированную количественную и функциональную недостаточность Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, иммуноглобулинов, системы гранулоцитов и комплемента. Глубокие и полные дефекты звена СИ, такие как агаммаглобулинемия, сопровождающаяся дополнительными изменениями иммунного статуса, следует выделять как самостоятельную форму ВИДБ.

Наиболее частыми иммунологическими признаками ОВИДБ являются:

- Т-лимфоцитопения, снижение уровня CD3⁺Т-лимфоцитов (на 15% и более)
- дисиммуноглобулинемии с дефицитом одного или нескольких классов (субклассов) Ig на фоне гипериммуноглобулинемии других классов (например, дефицит IgA, гипер-IgM и др.)
- снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8 < 1,3)
- увеличение экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах (CD25, CD71, HLA-DR и др.)
- нарушения поглотительной и переваривающей активности фагоцитов
- преобладание активности Тх 1 или Тх 2 с продукцией соответствующих цитокинов
- нарушения интерферонового статуса
- гипокомплементемия

- снижение уровня и отсутствие естественных и иммунных антител к бактериям, их токсинам, вирусам (антистафилококковых, противодифтерийных, противостолбнячных, противокоревых)
- другие нарушения

В целом, любой выраженный дисбаланс показателей СИ, с учетом невозможности выявления всех дефектов, следует оценивать как указание на компенсаторные изменения иммунного статуса и, следовательно, как наличие ОВИДБ.

Эти изменения иммунного статуса при ОВИДБ обычно ассоциированы с клинико-лабораторными данными: лейкоцитоз или лейкопения с появлением незрелых форм лейкоцитов, иногда лимфопения, гипо- или гипер- (за счет IgG) – гаммаглобулинемия, увеличение СОЭ и СРБ, возможен моноцитоз, эозинофилия.

Флора, выделяемая при ОВИДБ из очагов поражения, гетерогенна и включает широкий спектр условно-патогенных бактерий (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, нейссерии, клебсиеллы, синегнойная палочка, а также микоплазмы, хламидии и др.) и грибов рода кандиды.

Нередко выявляются вирусы, антитела к ним и их антигены (герпес, цитомегаловирус, Эпштейна-Барра, гепатотропные и др.). Вирусные инфекции – упорно рецидивирующая герпетическая, гепатит В и др. часто служат причиной ОВИДБ. По существу ВИЧ-инфекция (см. ниже) тоже индуцирует ОВИДБ, но с более тяжелой и прогрессирующей клиникой, поэтому ОВИДБ можно рассматривать как «легкую форму» СПИД-подобного («ассоциированного») синдрома.

Клинические формы ОВИДБ разнообразны и зависят от действующих причин и преобладания недостаточности конкретного звена иммунитета. Обычно они включают вирусно-бактериальные и грибковые инфекции ЛОР-органов, бронхо-легочной системы, органов ЖКТ, мочеполовой системы, лимфоаденопатию и спленомегалию.

Часто поражаются слизистые оболочки, тогда находят недостаточность sIgA, лизоцима в сочетании с другими дефектами. В анамнезе нередко выявляются повреждения эпителия слизистых оболочек носа и бронхов профессиональными агентами. Клиника этой недостаточности – хронические гнойные гаймориты и синуситы, отиты, бронхиты, не поддающиеся антибактериальной терапии. Иногда преобладают поражения легких в виде рецидивирующих пневмоний, сопровождающихся бронхитами, фиброзом, приводящим к бронхоэктазам, эмфиземе. Кашель с гнойной мокротой почти постоянен; в мокроте преобладают нейтрофилы и бактерии, т.е. возможна картина гнойного обструктивного бронхита.

Поражения желудочно-кишечного тракта может быть самостоятельным или сочетаться с другими инфекциями и узелковой лимфоидной гиперплазией. Рецидивирующие гастриты и дуодениты, ассоциированные с *H. pylori* трудно поддаются лечению и нередко сочетаются с холециститами. Хронические энтероколиты могут приводить к развитию диареи и синдрома мальабсорбции. Настойчивое антибактериальное лечение усиливает наступивший дисбактериоз кишечника. Возможно присоединение грибковой инфекции, кандидоза слизистых оболочек, кожи (кожно-слизистый кандидоз) и сепсиса.

На этом фоне и в связи с длительным лечением могут развиваться вирусные и аутоиммунные гепатиты.

Хронические пиелонефриты и поражения мочеполовой системы нередкие самостоятельные проявления ОВИДБ, когда диагностируется хламидийная и другие инфекции.

Недостаточность иммунитета не исключает, а часто приводит к появлению аутоаллергических синдромов. Гемолитические анемии, нейтропении, тромбоцитопении, аутоиммунные тиреоидиты, лимфопролиферативные опухоли могут сочетаться с ОВИДБ.

Нарастание клинических поражений усиливает недостаточность иммунитета, снижает показатели иммунного статуса, ведет к прогрессированию болезни. Постоянная стимуляция клеток СИ может привести к развитию лимфопролиферативных синдромов, появлению лимфом, лимфосарком. Однако чаще встречается лимфоаденопатия с увеличением миндалин, лимфоузлов различных групп и узловой лимфоидной гиперплазией узлов брызжейки и ЖКТ. После адекватной терапии синдром лимфоаденопатии может исчезать.

Лечение ОВИДБ включает комплекс мероприятий: антибактериальную, заместительную, иммуностимулирующую (на ранних этапах) терапию с учетом преобладающей недостаточности иммунитета.

При ОВИДБ иногда снижен уровень витамина А, что коррелирует с бактериальными инфекциями, спленомегалией и повышением неоптерина. После назначения витамина А в растворе по 6500 ед/день 6 мес повышались уровни ИЛ-10, IgA, снижался – ФНОα.

F.48. Синдром хронической усталости (СХУ).

В МКБ-10 СХУ выделен как отдельная нозологическая единица (код F-48). Общая слабость, утомляемость – частые симптомы у больных без соматической патологии нередко объясняемые «астеническим синдромом», «вегето-сосудистой или нейроциркуляторной дистонией», «неврастеническим синдромом» и пр. могут быть признаками СХУ (Арцимович Н.Г., 1996; Bates et al., 1993; Natelson et al., 1993).

Как самостоятельная болезнь, ассоциированная с дисфункцией СИ (chronic fatigue immune dysfunction syndrome CFIDS) СХУ (CFS) был описан в 1988 г в США (Атланта).

Заболевают внезапно дети и взрослые, женщины в 2-3 раза чаще, чем мужчины, причем успешно и много работающие. В США 24% больных жаловались на слабость, усталость без определенных причин, которая продолжалась более месяца и даже 6 месяцев. Часто этому синдрому предшествует гриппоподобное состояние.

Исторически был известен синдром DaCosta (1871), связанный с перенапряжением и нейроциркуляторной астенией. Описан также ряд близких СХУ синдромов: «синдром иммунной дисфункции», «эпидемическая нейромиастения», «синдром постлевирусной астении», «эпидемический миалгический энцефаломиелит», в названии каждого из которых отражены те или иные клинические признаки.

Выделяются различные клинические варианты течения СХУ: аллергический, лихорадочный, иммунодефицитный, гипотиреоидный, мышечный, вегетативный, гипогликемический, кардиальный и другие в зависимости от преобладающих симптомов заболевания. Соответственно отмечаются лабораторные биохимические, гормональные и иммунологические изменения.

По-видимому, СХУ – полиэтиологическая болезнь, индуцированная вирусным геномом у генетически предрасположенных людей и проявляющаяся полифункциональными расстройствами, обусловленными поражением височно-лимбической области ЦНС и системы иммунитета, когда при наличии жалоб больного отсутствуют объективные критерии (Дидковский Н.А. и др., 2000).

Этиопатогенез. Стрессовые факторы, вирусы, поражение ЦНС, СИ – основные причинно-следственные факторы СХУ. Наиболее часто в развитии СХУ участвуют вирусы: Эпштейн-Барр (нередко, но не всегда к нему увеличен титр антител), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса 1, 2, 6, 7 типов, энтеровирусы, вирусы Коксаки А и В; выявляются их маркеры (антигенные и геномные); возможна роль хламидий и других микроорганизмов (Fukuda et al., 1994).

В системе иммунитета находят лейкоцитоз, лимфопению у 28% больных (лимфоцитоз – 22% больных), снижение всех или отдельных классов и дефицит IgG1 и IgG3 субклассов иммуноглобулинов, увеличение IgE, повышение сывороточных маркеров воспаления (СРБ, С3↑, неоптерина), дисбаланс CD4⁺/CD8⁺ и цитокинов, снижение активности ЕК, повышение уровня интерферона в крови и снижение его продукции лейкоцитами (Малашенкова И.К. и др., 2000; Bates et al., 1995).

У больных часто выражены психосоматические расстройства и психогенная депрессия, которая возможно связана с поражением ЦНС вирусной инфекцией (или геномом?). Отмечается ослабление гипоталамо-гипофизарных связей, дисрегуляция ЦНС, повышение болевой чувствительности, в итоге отмечается нарушение регуляции нервной, эндокринной и иммунной систем. У больных с глубокой психической депрессией увеличен уровень некоторых цитокинов в крови: ИЛ-6 (4,28 нг/мл, при норме – 1,24 нг/мл), рецептора для ИЛ-6 (104,3 и 85,1 нг/мл соответственно), рецептора к ИЛ-2 (142 ЕД/мл, при норме 94 ЕД/мл).

Диагностика

Главные диагностические критерии СХУ:

- постоянная усталость и снижение работоспособности на 50% и более у ранее здоровых людей не менее 6 мес, непосредственно не связанная с физическим и умственным напряжением, не проходящая при отдыхе и приводящая к снижению профессиональной деятельности
- отсутствие соматических заболеваний и других причин этого состояния

Дополнительные критерии:

- наличие хронического воспалительного процесса, обычно не вызывающего такое состояние (субфебрильная температура, фарингит, лимфоаденопатия, миалгии, артралгии).
- психические и психофизиологические нарушения (нарушение сна, памяти, депрессия, тревожность).
- вегетоэндокринные дисфункции (снижение аппетита, нестабильность АД, изменение массы тела, расстройства ЖКТ).
- аллергические реакции и псевдоаллергия.

Для диагноза необходимы два главных признака и шесть или более дополнительных.

Основные жалобы больных: общая слабость, лихорадка, усталость, вялость, депрессия, продолжающиеся более 6 мес; головные, суставные и мышечные боли, тяжелый сон, нарушение памяти, дискомфорт.

Объективно выявляется: невропатологом – нарушения функций нервной системы, ревматологом – умеренные или слабые признаки РА, иммунологом-аллергологом – дисбаланс и сдвиги в ИС и признаки аллергии (сыпи и др.), другие симптомы.

Дифференциальная диагностика

Хроническая усталость может быть: при гипотиреозе, нарколепсии, интоксикации (алкогольной, наркотической и др.), вирусных инфекциях (гепатитах и др.), онкологических и других заболеваниях, ожирении. Депрессия наблюдается при психических заболеваниях – шизофрении, слабоумии, маниакальных и меланхолических синдромах и др.

Лечение. Больному необходим охранительный режим и функциональная реабилитация, психотерапия, физиотерапия, рефлексотерапия, диетотерапия. Полезна дозированная физическая нагрузка, нормализующая СИ, закаливание, санаторно-курортное лечение.

Назначают противовирусную терапию (ацикловир, интерфероны), свежемороженную плазму, иммуноглобулин внутривенно, интерлейкин-2 (ронколейкин), поливитамины, фитопрепараты, микроэлементы (селен, цинк, литий, аспарат калия и магния), малые дозы психотропных средств, антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, доксепин, фенилзин, L-ДОФА), ингибиторы серотонина (сертралин, флуоксетин), уменьшающие астению. При болях в суставах – НПВП (парацетамол, напроксен и др.).

При выявлении нарушений в СИ применяют фитоиммуномодуляторы (эхинацея и др.), Т-миметики (тактивин и др.), интерфероногены (амиксин, арбидол), иммуномодуляторы (ликопид, полиоксидоний), цитокины (ронколейкин), физиотерапевтические иммуномодуляторы (КВЧ, ультразвук на тимус у детей). Применялся также «фактор переноса», полученный из очищенных лимфоцитов (уменьшает действие ферментов лизосом гранулоцитов на связи ДНК-пептид).

Предварительно целесообразно провести курс гемосорбции или плазмафереза.

Синдром переохлаждения и гипотермии («простуды»)

«Синдром простуды» – вторичная острая иммунодефицитная болезнь с клиникой инфекции (риниты, бронхиты, пневмонии и др.), возникающая из-за гипотермии кожи и слизистых оболочек, приведшей к развитию иммуносупрессии и активации эндогенных и экзогенных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов).

Многие инфекционные заболевания, особенно носа, бронхов, легких, почек и других органов возникают после переохлаждения – «простуды» и относятся в соответствующие рубрики МКБ-10.

Простуда – давно признанная причина угнетения противоинфекционного иммунитета, однако конкретные механизмы снижения резистентности не изучены. Известно, что гипотермия подавляет фагоцитоз, активность дендритных клеток кожи и слизистых оболочек, синтез антител, клеточные взаимодействия. Дополнительное выделение кортизола из-за стресса усиливает иммуносупрессию. Оптимальный температурный режим иммунных реакций 37°C, тогда как многие вирусы, бактерии и, особенно, грибы хорошо размножаются при меньшей температуре (33°C). При гипотермии это создает им преимущество над реакциями иммунитета.

Первыми инфектами реализации «простудного иммунодефицита» обычно являются вирусы, поражающие слизистые оболочки верхних дыхательных путей – риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус, а также вирусы парагриппа, гриппа и герпеса. По-видимому, это обусловлено угнетением под влиянием охлаждения факторов естественного, врожденного вирусного иммунитета, прежде всего β-дефензинов, синтезируемых эпителием, а также интерферонов (α-лейкоцитарных и γ-Т-клеточных) и, возможно и вирусцидной активности ЕК.

Риновирусы 2, 9 или 14 типов связываются с молекулами адгезии ICAM-1, которые имеются на эпителиоцитах и других клетках и служат их рецепторами; зараженные вирусами клетки выделяют цитокины (ИЛ-1, ФНОα и др.), которые запускают воспаление. Уже через 48 час распространяясь со слизью по носовым ходам вирус достигает пиковой концентрации.

В результате повреждения эпителия вирусами и его десквамации подавляется синтез секреторных антител IgA и IgM, опсонизирующих бактерии, которые адгезируются к субэпителиальной мембране и образуют колонии. Это приводит к развитию бактериальных инфекций слизистых оболочек.

Повышенная чувствительность к переохлаждению может быть связана с наличием холодовых аутоантител, которые в таких условиях связываются с клетками, в том числе с эндотелием, и, активируя комплемент, повреждают их, вызывают воспаление.

После терапевтической гипотермии – снижения ректальной температуры у больных до 34,5°C, уменьшалось количество лимфоцитов в крови и подавлялась активность ЕК (Saito T. et al. 1999), возникали пневмонии и обострялись инфекции. Однако ответ на ФГА и СопА не изменялся, но уменьшалась экспрессия молекул адгезии ICAM-1, снижалась миграция нейтрофилов в очаги ишемии. При холодовом стрессе угнетался фагоцитоз и экспрессия рецепторов для комплемента на В-лимфоцитах.

У кардиохирургических больных после гипотермии активируются холодовые аутоантитела, которые могут повреждать различные клетки. Е.А. Зотиков (1987) предложил гипотезу о роли таких «холодовых» антител в развитии инфекций и аутоиммунных заболеваний. После терапевтической гипотермии у детей с отеком мозга развивались инфекции: пневмонии, сепсис; хемотаксическая и переваривающая, и метаболическая активности нейтрофилов снижались, возникла их дисфункция. После инкубации нейтрофилов при 29°C *in vitro* резко угнетались показатели фагоцитоза, киллинга, метаболической активности.

Ранее описаны наблюдения об угнетении синтеза антител у животных во время зимней спячки и охлаждения.

Следовательно, охлаждение организма вызывает угнетение многих ключевых показателей естественного и приобретенного иммунитета, т.е. приводит к «холодовому иммунодефициту», который проявляется инфекцией.

Клинические симптомы возникают после инкубационного периода (2-4 дня), в течение которого обычно размножаются вирусы, поражая клетки эпителия. Их поражение ведет к секреции цитокинов и выделению медиаторов, вызывающих весь спектр симптомов – чихание, отек слизистой оболочки, сек-

рецию слизи из-за активации бокаловидных клеток, лихорадку (выделение ИЛ-1 и др.). Вирусы индуцируют синтез интерферонов – основных естественных факторов противовирусного иммунитета, однако они тоже могут вызывать и клинические симптомы заболевания. Бактериальная суперинфекция на фоне вирусной может усиливать ИД и приводить к развитию синуситов, отитов, бронхитов.

Антибиотики применяют при появлении признаков бактериальной инфекции (лейкоциты и бактерии в секрете). Антивирусные препараты в лечении простуды малоэффективны. Применяют местно препараты α -интерферона, а также индукторы интерферонов (амиксин, циклоферон и др.). Глюконат цинка может уменьшать симптомы простуды, а антигистаминные и ипратропиум бромид ринорею и отек слизистой оболочки. Эффективность витамина С в профилактике простуды не доказана.

Иммунодефицитные болезни, исходно ассоциированные с инфекцией

Вирусные иммунодефицитные болезни

А.08. Вирусные и другие уточненные инфекции. Вирусы часто персистируют в организме человека без проявлений патологии, т.е. отмечается широко распространенное вирусоносительство. Это касается вирусов герпеса, цитомегаловируса, аденовирусов, вируса Эпштейн-Барр и многих других. При снижении уровня и дефиците интерферонов они способны индуцировать новые иммунодефициты и, следовательно, ВИБ несколькими путями:

- трансформируя геном клеток СИ,
- непосредственно разрушая иммунокомпетентные клетки,
- индуцируя апоптоз,
- связываясь с рецепторами и изменяя их активность, хемотаксис, активируя супрессоры,
- связывая или выделяя цитокины, т.е. модифицируя иммунореактивность.

Некоторые вирусы обладают способностью к репликации в самих иммунокомпетентных клетках. Примером такого механизма может быть известный тропизм к В-лимфоцитам вируса Эпштейн-Барр или избирательное поражение Т-хелперов вирусом ВИЧ. Вирусы многих острых инфекций, в частности, кори, гриппа, краснухи, ветряной оспы, паротита, герпеса - могут вызывать преходящую анергию на другие антигены. Клинически транзиторная иммуносупрессия выражается в развитии вирусно-бактериальных осложнений, нередко наблюдаемых при этих инфекциях. Персистенция вирусов гепатита может приводить к иммуномодуляции, супрессии Т-клеток.

Трансплацентарно передаваемые вирусы (цитомегалии, краснухи) оказывают повреждающее действие на различные ткани, в том числе и на клетки СИ. Наиболее значительные дефекты описаны при врожденной краснухе и цитомегалии. У части детей обнаружено отсутствие гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены, у других - селективный дефицит IgA. Последний дефект объясняют способностью вируса блокировать развитие клеток на промежуточной стадии дифференцировки.

Иммунодепрессия при активной цитомегаловирусной инфекции у детей проявляется снижением числа CD3⁺, CD4⁺-Т-лимфоцитов, угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов. Такие дети предрасположены к развитию бактериальных и вирусных суперинфекций.

Нарушения в составе Т- и В-лимфоцитов наблюдаются при герпетической инфекции, когда увеличивается количество Т-активированных лимфоцитов на фоне общей Т- и В-лимфоцитопении и снижение экспрессии молекул HLA-системы. Хроническая персистенция вируса герпеса в лейкоцитах и нервных ганглиях приводит к развитию ИД.

Между вирусной инфекцией и недостаточностью СИ существует сложная патогенетическая взаимосвязь. С одной стороны, вирусная инфекция может индуцировать вторичный иммунодефицит, с другой - у пациентов с недостаточностью иммунитета вирусная суперинфекция становится причиной тяжелых, угрожающих жизни, состояний, т.е. усиливает этот ИД.

Ярким примером вирусиндуцированного ИД служит синдром приобретенного иммунодефицита (см. раздел 10).

Персистирующие вирусы и внутриклеточный иммунитет. Многие вирусы – герпеса, ЦМВ, Эпштейна-Барр, риновирусы, энтеровирусы постоянно присутствуют в клетках организма и, периодически активируясь, индуцируют различные клинические проявления. Например, вирусы герпеса 1-4 типов, которые персистируют в нервных ганглиях и вызывают поражения кожи и слизистых оболочек соответственно уровню локализации ганглиев – либиальный, таракальный (опоясывающий герпес), сакральная (генитальная). Вирусы герпеса 8 типа персистируют в Т-лимфоцитах, Эпштейна-Барра – в В-клетках и других, ЦМВ – в макрофагах, лейкоцитах, клетках эпителия. У большинства людей, их носителей, они не вызывают инфекций, что, по-видимому, обусловлено достаточно высоким иммунитетом, прежде всего интерфероновым, т.к. их репликации не происходит.

У людей с рецидивами инфекций, провоцируемых этими вирусами, по-видимому, под влиянием неблагоприятных факторов уровень интерферонов снижается, что и служит причиной рецидива. С другой стороны, возможны внутриклеточные генетические механизмы временной клеточной резистентности, когда разрушается тРНК, или иРНК вируса, или его ключевые структурные белки клеточными

ферментами, но геном (ДНК, РНК) вируса сохраняется. При снижении активности соответствующих клеточных ферментов (под влиянием неблагоприятных факторов) вирус активируется.

Параинфекционные (неинфекционные) эффекты вирусов и их генома. Инфекционность вирусов – способность к репликации в клетках и их поражение с образованием новых вирусов, характерные проявления для вирусных инфекций.

Однако существует ряд эффектов, приводящих к иммунопатологии, когда вирусные белки и геном модифицируют активность клеток СИ или других клеток, их структурные компоненты и, особенно, геном. Изменение активности генов клеток СИ под влиянием вирусных генов – один из главных механизмов иммунопатологии.

Иммунодефицитные болезни, ассоциированные с бактериальными инфекциями

Синдром гиперактивации лейкоцитов. Высоковирулентные бактерии, их продукты и токсины подавляют клеточный и/или гуморальный иммунитет. Такая реакция наблюдается при проказе, туберкулезе, сифилисе, менингококковой и пневмококковой инфекциях. Развитие бактериальной инфекции зависит от массы инфекта, поступающего в чувствительный организм, а соотношение этой массы и силы защитной реакции определяет развитие инфекции в связи с возникновением относительного иммунодефицита.

Однако большинство ВИБ, ассоциированных с бактериальными инфекциями, являются вторичными, так как развиваются уже на фоне ИД, индуцированного вирусами, вредными факторами окружающей среды, профессиональными и другими причинами. Бактерии, их токсины способны усугублять и расширять уже имеющийся ИД. Конкретные механизмы подавления иммунитета могут быть различными: 1) гиперактивация клеток СИ; 2) индукция апоптоза клеток СИ; 3) модуляция иммунного ответа бактериальными токсинами и как следствие угнетение элиминации инфектов.

Следует отметить, что основной причиной тяжелой инфекционной патологии обычно служит избыточная «дефектная» гиперактивация лейкоцитов, в частности макрофагов, выделяющих ИЛ-1 α , ФНО α , перекиси и другие факторы, индуцирующие повреждение клеток и запускающие воспаление.

Сильнейшим активатором макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов служит бактериальный эндотоксин – липополисахарид. Будучи комплексированным на поверхности частиц и клеток ЛПС связывается с рецепторами Т- и В-лимфоцитов и активирует их.

Бактериальные экзотоксины, в частности, энтеротоксины служат суперантигенами и поликлонально активируют Т-лимфоциты, секретирующие цитокины.

Поэтому синдром гиперактивации лейкоцитов инфектами служит постоянным и основным механизмом воспаления и патологии иммунного ответа. Нормализация этого ответа, с другой стороны, – основной путь выздоровления больного.

Сепсис и его тяжелое проявление – септический шок служат примерами гиперактивации (и апоптоза) клеток системы иммунитета токсинами, липополисахаридами и суперантигенами бактерий на фоне различных вариантов комбинированного иммунодефицита. Сильнейшая провоспалительная активация клеток СИ (макрофагов, нейтрофилов, Тх) запускает цитокиновый каскад, увеличивает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6 и др.) на фоне снижения ИЛ-10, активирует комплемент, что обуславливает повреждение эндотелия сосудов, клеток нервной и эндокринной систем и приводит к полиорганной недостаточности и тяжелой иммунодепрессии – параличу. Этот синдром гиперактивации и провоспалительного ответа является по существу II этапом развития тяжелого иммунодефицита при сепсисе. В связи с этим сепсис характеризуют как «синдром системного воспалительного ответа» (Wong и др., 1997), когда роль бактерий становится минимальной и они могут не выявляться в крови при клинических признаках септицемии (лихорадка 38 $^{\circ}$ С и выше или гипотермия ниже 36 $^{\circ}$ С, тахикардия >90 уд/мин, тахипноэ >20 дыханий/мин, лейкоцитоз 12 \times 10 9 /л и более, или лейкопения – 4 \times 10 9 /л и менее, палочкоядерный сдвиг до 10% и более, РСО $_2$ <32 мм.рт.ст). Гетерогенность клинической картины определяется преобладающей совокупностью продуцируемых клетками цитокинов и степенью повреждения органов и систем.

Для диагностики и прогноза развития сепсиса у больных имеет значение определение уровней эндотоксина в крови (LAL-тест), IgM-антител, а по нашим данным, и экспрессии Toll-рецепторов на лимфоцитах к липополисахаридам бактерий. При их низком уровне вероятность этих рецепторов сепсиса велика, а при его развитии эти уровни резко снижены (до 15%, при норме 45-60%).

Бактериальная инфекция усугубляет и расширяет иммунодефицит, на базе которого она возникает.

Стафилококковый токсин и другие бактериальные продукты изменяют рецепторный аппарат части чувствительных к ним Т-лимфоцитов (Новикова В.И., 1984). Обнаружено, что среди Т-лимфоцитов имеются субпопуляции с неодинаковой чувствительностью к токсину, одни из них относительно резистентны, другие высоко чувствительны к нему даже в разведении 10 $^{-12}$. Более чувствительны к токсину Т-лимфоциты детей, страдающих гнойно-септическими заболеваниями. Угнетение токсином рецепторов В-лимфоцитов, в целом, было менее выражено. Антистафилококковая плазма в большей степени, по сравнению с нормальной сывороткой, отменяла угнетающий эффект стафилококкового токсина на рецепторы Т-лимфоцитов. У большинства больных с септикопиемией сыворотка

крови содержала иммунные комплексы (ЦИК), которые подавляли миграцию лейкоцитов. Эти ЦИК не только в большей степени угнетали (блокировали) рецепторы Т-лимфоцитов, чем В-лимфоцитов, но и неодинаково изменяли рецепторы разных субпопуляций нейтрофилов. Поэтому можно считать, что модуляция рецепторного аппарата некоторых наиболее чувствительных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов под влиянием бактериальных продуктов, иммунных комплексов и медиаторов является ведущей в патогенезе ВИБ. По-видимому, восприимчивость к инфекции здоровых людей зависит от чувствительности их лейкоцитов к рецептомодулирующему и апоптотическому эффекту бактериальных продуктов, токсинов и ЦИК. Вследствие этого, субпопуляции лимфоцитов и других лейкоцитов более резистентные к этим агентам, приобретают привилегированное положение для проявления своей функциональной активности, например, Тх 2 над Тх 1 и, как следствие, развивается неэффективный синтез антител при внутриклеточной инфекции. В данной ситуации антитела не только не элиминируют возбудитель, но могут обусловить дополнительное повреждение собственных тканей, если, например, активируются эффекторы ПЧНТ.

Детальное исследование иммунологических механизмов развития ВИБ при гнойно-септических заболеваниях у детей выполнено В.И.Новиковой (1984). Доказано, что в этих случаях наблюдается поливалентный эффект инфекции, проявляющийся в модуляции различных звеньев иммунного ответа. Нарушаются нормальная дифференцировка лимфоцитов и их функции; увеличивается количество 0-лимфоцитов, уменьшается общее число Т-лимфоцитов, количество В-клеток возрастает, а некоторых субпопуляций – снижается, вплоть до исчезновения. Резко изменяется соотношение между популяциями Т- и В-лимфоцитов и их отдельными субпопуляциями. Увеличивается соотношение Т-супрессоры/Т-хелперы. Возникает gAM-дисиммуноглобулинемия, снижается уровень естественных и антистафилококковых антител. Возникает стойкая недостаточность Fc γ и C3 рецепторов нейтрофилов. В период клинического выздоровления после сепсиса нормализуется только уровень иммуноглобулинов в крови, но не состав популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Поэтому необходима иммунореабилитация. Выявлена новая форма вирусно-бактериального иммунодефицита, отличающаяся как от первичной так и от обычной – вторичной. В отличие от первичной – врожденной – она возникает на фоне нормальных исходных показателей СИ в результате первичного взаимодействия СИ новорожденного с факторами патогенности микробов и вирусов. В отличие от ИД, которые развиваются обычно как следствие различных заболеваний, эта форма ИД не является осложнением болезни или инфекционного процесса, а представляет собой по-существу его причину и сохраняется после клинического выздоровления. Мы назвали ее *индуцированной или модуляционной* (Новикова В.И., 1984; Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996). Она возникает в результате *первичного* взаимодействия иммунокомпетентных клеток восприимчивого организма с факторами патогенности микробов, которые вызывают их апоптоз. Такой иммунодефицит является апоптотическим и индуцированным, потому что развивается только при воздействии микробных или вирусных продуктов на исходные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов. В то же время, он – *модуляционный*, т.к. вследствие указанного воздействия изменяются количественно и качественно иммунорегуляторные субпопуляции лимфоцитов. Указанный иммунодефицит близок первичному, более стоек, чем обычный вторичный, сопровождающий инфекцию, поскольку показатели субпопуляций Т- и В-лимфоцитов даже после выздоровления не восстанавливаются без заместительной иммунотерапии.

Большое значение в развитии ВИБ, индуцированных вирусами и условно-патогенными микробами, имеет *аллергия*. Высокая аллергия может указывать на недостаточность иммунорегуляторных механизмов реакции и повышенную чувствительность антигенспецифических активированных Т-лимфоцитов к апоптозу. Между тем, именно эти механизмы оказываются в восприимчивом организме наиболее чувствительными к повреждающему действию факторов патогенности микробов, которыми могут быть не только токсины, но и другие продукты (например, белок А стафилококка), избирательно нарушающие межклеточные взаимодействия или нейтрализующие медиаторы иммунитета, необходимые для развития эффективной иммунной реакции.

Микробы могут индуцировать состояние иммунодефицита и другим путем. Обладая высокой протеазной активностью некоторые бактерии (например, возбудители менингита) расщепляют IgA, ослабляют защитные барьеры (Kilian M. и др., 1988).

Причем нарушение функций иммунитета может быть высокоспецифичным и выявляться только к определенному виду микроба. Известны случаи селективного иммунодефицита к стафилококку (Mopteil M. и др., 1987), когда сыворотка больных обладала сниженной активностью нейтрализации стафилококков и отсутствовали антитела против лейкоцидина, антигенов клеточной стенки и других продуктов стафилококков. Такой иммунодефицит коррелировался сывороткой или плазмой крови здоровых людей.

Может наблюдаться дефицит одного из субклассов IgG, что сопровождается чувствительностью к определенному микробу. Например, при дефиците IgG2 снижен ответ на полисахариды пневмококка, гемофильной палочки, а при недостаточности IgG4 - ослаблен ответ на столбнячный анатоксин и повышена чувствительность к легочным и пиогенным инфекциям (Hanson L. и др., 1986). Нередко изменяется изотипический характер антител – преобладают IgM, IgA, а не IgG антитела при рецидивах инфекции, как, например, при хронических бронхитах у детей к пневмококку (Новиков П.Д., 1998).

Следовательно, в восприимчивом организме микроб и факторы его патогенности вызывают угнетение одних и стимуляцию других, в частности супрессорных звеньев иммунной реакции. Такой модуляции реактивности способствует чувствительность некоторых звеньев иммунной реакции в predisposed организме. Эти звенья и повреждаются факторами патогенности микробов.

Сходные ВИБ выявлены при хирургической инфекции как в системе лимфоцитов, так и в системе гранулоцитов.

В нашей лаборатории установлено (Булавкин В.П., 1986), что для каждой формы гнойной хирургической инфекции характерен определенный тип нарушений иммунного статуса, выражающийся в изменении соотношений и функциональной активности того или иного компонента клеточного и гуморального иммунитета. Эти нарушения тесно связаны с клиническими проявлениями заболевания. Путем комплексной оценки иммунного статуса больных получено 3 типа иммунограмм. Для больных, имеющих 1-й тип иммунограмм (с постинъекционными абсцессами, флегмонами), в раннем послеоперационном периоде характерна нормализация всех или большинства показателей до уровня таковых в контрольной группе наряду с благоприятным клиническим течением, т.е. они не имели затяжной ВИБ. У больных флегмонами с генерализацией гнойной инфекции (2-ой тип) наблюдалось снижение рецептор-несущих нейтрофилов, высокая степень активации нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте, но снижение показателей стимулированного стафилококком НСТ-теста, ингибция фагоцитоза и бактерицидности, усиление сенсибилизации клеток к стафилококковому аллергену, высокий уровень Т-супрессоров. При вялотекущем гнойно-воспалительном процессе (3-й тип иммунограмм) выявлено преобладание нарушения состояния нейтрофилов: снижение числа рецепторположительных клеток, участвующих в иммунном фагоцитозе, высокая степень функциональной раздраженности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте, увеличение сенсибилизации клеток к аллергену стафилококка, снижение количества формазанположительных клеток в активированном стафилококком НСТ-тесте.

Как правило, при гнойных бактериальных инфекциях, т.е. ВИБ, падает уровень лимфоцитов, несущих рецепторы к агрессивному ЛПС бактерий. Соотношение Тх 2 и Тх 1 может изменяться в зависимости от вида инфекта: повышение активности Тх 2 при внутриклеточных возбудителях может стимулировать синтез неэффективных при них антител. Может угнетаться как бактерицидность фагоцитов, так и поглотительная их активность из-за низкой аффинности антител к общим антигенным детерминантам пептидогликана бактерий (Пинегин Б.В. и др., 2000).

Следовательно, состояние метаболических, бактерицидных и рецепторных систем нейтрофилов во многом определяет развитие бактериальных ИД. Однако при действии экзотоксинов (стафилококка, дифтерийного и др.) определяющее значение имеет их нейтрализация антителами, недостаточность которых ведет к негативному действию их на рецепторы клеток и к нарушениям иммунорегуляции.

Особое значение имеют секреторные антитела класса IgA, защищающие *слизистые оболочки* от прилипания микроорганизма. Недостаточность синтеза их секреторного компонента из-за повреждения эпителия (дымы, смог, курение, профессиональные вредности) приводит к нарушению сборки молекул sIgA. Поэтому рецидивирующие инфекции слизистых оболочек дыхательных путей, кишечника и других органов часто обусловлены недостаточностью sIgA и возникающей поэтому бактериальной транслокацией (Зубарева Н.А. и др., 2001).

Внутриклеточно паразитирующие бактерии (микобактерии туберкулеза, бруцеллы, сальмонеллы, рикетсии, хламидии, микоплазмы) резистентны к антителоопосредованному иммунитету (см. раздел 10).

Оппозитивные эффекты нарушений Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2 типов могут приводить к развитию бактериальных ВИБ. Преимущественная активация Тх2 при бактериальных внутриклеточных инфекциях может быть одной из причин возникающей ВИБ, т.к. антитела неэффективны.

Итак, можно сделать следующие обобщения:

1. Бактериальная инфекция, вызываемая условно-патогенными микробами, является следствием иммунодефицита ИД и стимулирует дефектность в других звеньях системы иммунитета возможно через механизмы апоптоза отдельных субпопуляций лимфоцитов и других лейкоцитов, а также путем стимуляции гиперпродукции и дисбаланса цитокинов.

Сепсис - проявление тяжелой генерализованной формы ВИБ, когда наблюдается каскадная активация цитокинов – синдром гиперактивации лейкоцитов.

2. При бактериальной инфекции ВИБ является следствием комбинированного ИД - наблюдаются нарушения фагоцитарной системы, Т- и В-клеточных систем и комплемента. Степень нарушений этих систем в разных случаях может различаться.

3. Бактериальный ИД часто развивается на фоне и в сочетании с бактериальной аллергией, имеющей важное значение в его патогенезе. Имеется сочетание повышенных реакций на некоторые бактериальные продукты при снижении общей специфической (к конкретному возбудителю) и неспецифической резистентности. Проявление бактериальной аллергии может сопровождаться апоптозом антигенспецифических клонов клеток.

4. Для диагностики бактериальных ВИБ необходимы специфические и неспецифические методы: а) обнаружение возбудителя в крови и экстрактах, его антигенов; б) оценка иммунного ответа на

него (наличие антител и сенсбилизации клеток); в) оценка иммунного статуса, функции Т- и В-систем лимфоцитов и фагоцитов, цитокинов.

5. Лечение должно включать антибактериальные, иммунокорректирующие и противовоспалительные средства.

Иммунодефицитные болезни слизистых оболочек

В силу особенностей строения слизистых оболочек и их функций, постоянным контактом с внешней средой, обсеменением нормальной микрофлорой, они служат наиболее частыми мишенями инфектов, их «входными воротами». Первыми защитными элементами их служат естественная резистентность, механические барьеры эпителиального покрова, слизь, кислая или щелочная среда, ферменты, естественные факторы иммунитета (лизоцим, макрофаги и гранулоциты, ЕК и др.). Важнейшими из них, являются антимикробные пептиды – β -дефензины (β -defensins), образуемые эпителиальными клетками и макрофагами под влиянием вирусов, бактерий и цитокинов. Например, риновирусы усиливают образование β -дефензинов в клетках эпителия бронхов, слизистой оболочки носа, а их недостаток ведет к ИД. Эти дефензины-пептиды (до 50 аминокислот) имеют три сульфидные связи и шесть цистеиновых остатков. Они стимулируют дегрануляцию, хемотаксис моноцитов и созревание незрелых дендритных клеток. Другим защитным белком клеток эпителия служит секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз (SLPI). Этот низкомолекулярный катионный белок блокирует сериновые протеазы, эластазу и катепсин G нейтрофилов и обладает антимикробной активностью. В слюне ингибиторы протеаз – *цистатины* – подавляют активность ферментов бактерий, которые могут разрушать даже sIgA.

Слизистые оболочки снабжены дополнительными субэпителиальными иммунитетными барьерами в виде «лимфоидной ткани, ассоциированной с мукозой», которая отличается значительным присутствием Т-клеток с $\gamma\delta$ -рецепторами, В-1-лимфоцитов и представлена лимфоидными фолликулами и диффузными скоплениями клеток. Часть Т-лимфоцитов верхних дыхательных путей находится между клетками эпителия и собственной его пластинке. В слизистой оболочке носа и верхних дыхательных путей они имеют фенотип CD4⁺ T_H, а в кишечнике CD8⁺. Эти лимфоциты непосредственно взаимодействуют с клетками эпителия, которые могут быть антигенпредставляющими, так как несут HLA-молекулы I класса, а при заражении вирусами, индукции γ -интерферона и стимуляции их другими цитокинами могут экспрессировать HLA II класса. Однако основными антигенпредставляющими клетками служат местные дендритные клетки, макрофаги или специализированные М-эпителиоциты. Молекулы адгезии ICAM, VCAM, селектины, интегрины, экспрессия которых усиливается под влиянием цитокинов, активно участвуют во взаимодействии эпителия, лейкоцитов и эндотелия на всех этапах развития инфекционного или аллергического воспаления. Наряду с этим имеются специальные лимфоидные органы и органоподобные структуры, «ассоциированные» со слизистой оболочкой – это прежде всего – миндалины, пейеровы бляшки, лимфоидные образования аппендикса. Эти лимфоидные структуры продуцируют sIgA, IgG, sIgM-антитела и иммунные Т- и В-лимфоциты, специфичные к антигенам. Причем наиболее эффективны секреторные IgA (преимущественно IgA1) и IgM антитела, защищающие секреторным компонентом эпителия. Они препятствуют адгезии бактерий к эпителию, опсонировав их. Эти антитела синтезируются плазматическими клетками слизистых оболочек или миндалин и пейеровых бляшек.

Для размножения условно-патогенных микроорганизмов необходимо по меньшей мере повреждение эпителия токсическими агентами внешней среды, т.е. разрушение механического барьера, продуцента естественных факторов защиты: слизи, ферментов, секреторного компонента IgA. Эпителий дыхательных путей, особенно реснитчатый, легко повреждается производственными соединениями серы, формальдегида, дисперсными аэрозолями токсических веществ, кислот и щелочей, выхлопными газами автомобилей, сигаретным дымом. Для эпителия кишечника такими повреждающими агентами служат токсические вещества пищи и воды, консерванты и красители, тяжелые металлы.

В повреждении эпителия слизистых оболочек дыхательных путей важное значение имеют ОРВИ, непосредственной причиной которых служат вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, а у детей еще и РС-вирусы. Бактериальная инфекция (стрептококки, стафилококки, моракелла, гемофильная палочка и др.) обычно развивается на фоне недостаточности защитных барьеров, вызванной вирусами и часто протекает как ассоциированная с ними, но за счет выделения экзо- и эндотоксинов усиливает недостаточность иммунитета (Дидковский Н.А. и др., 1990; Dydkovsky et al., 1996).

Все вредные агенты вызывают десквамацию или апоптоз эпителиальных клеток, нарушают продукцию слизи, усиливают секрецию эпителием провоспалительных медиаторов. Такой «подготовленный» эпителий становится хорошей мишенью для вирусов, внутриклеточных и внеклеточных бактерий.

Следовательно, бактериальному инфицированию слизистых оболочек, как правило, предшествует нарушение их неспецифических и специфических иммунитетных барьеров.

Поэтому во всех случаях ликвидация инфекции слизистых оболочек является первоочередным мероприятием, однако, сохранившийся иммунодефицит служит основой рецидива и развития хронических форм заболеваний.

Как первичные, так и приобретенные ИД часто имеют клинические проявления в виде хронических и рецидивирующих инфекций носа, синусов, носоглотки, трахеи и бронхов. При гипо- и агаммаглобулинемиях, когда наряду с другими иммуноглобулинами снижено количество или отсутствует sIgA, нередко встречаются инфекции верхних дыхательных путей.

Один из частых признаков этой недостаточности – снижение уровня или отсутствие факторов неспецифического иммунитета – лизоцима, лактоферрина, гистатинов (катионные белки) в слюне и секретах слизистой оболочки. Назначение большим лизоцима часто улучшает их клиническое состояние.

Дефицит sIgA в слюне и секретах слизистых оболочек является вторым нередким признаком недостаточности местного иммунитета. Однако, при ринитах, синуситах и фарингитах, особенно острых, иногда находят его повышенный уровень, что может быть связано с антигенной стимуляцией на фоне недостаточности других факторов иммунитета. Причем повышение уровня IgA в секретах слизистой оболочки на фоне воспаления сопровождается экссудацией IgG из плазмы крови. Такие IgG малоэффективны как факторы местного иммунитета, так как быстро расщепляются ферментами. Повышение количества в секретах α -цепей, как бы указывающих на увеличение sIgA, может быть на фоне недостаточности его секреторного компонента из-за разрушения эпителия вирусами и воспалением. Естественно, этот неполноценный IgA не может служить защитным фактором. С другой стороны, бактерии (стрептококки, нейссерии и др.) образуют протеазы, расщепляющие sIgA на фрагменты, что усугубляет его дефицит.

Недостаточность местных фагоцитов, особенно их переваривающей, а не поглотительной, или даже метаболической (по НСТ-тесту) активности, является еще одной важной причиной дефицита местного иммунитета слизистых оболочек.

Иммунодефицитные болезни ЛОР-органов

Риниты. Воспаление слизистой оболочки носа – ринит – одно из самых распространенных иммунопатологических заболеваний (страдает до 20% населения), среди которых различают аллергические, псевдоаллергические (неспецифические) и инфекционные, иммунодефицитные формы. Инфекционные риниты обычно связывают с действием простудного фактора – синдрома переохлаждения и гипотермии (см. выше), воздействием на сосудистые сплетения, экссудация плазмы из которых – один из ранних симптомов этого заболевания. Возникнув, острый ринит, при наличии недостаточности местных факторов иммунитета, обычно становится рецидивирующим и хроническим. Этому способствует деформация носовых перегородок и повторные вирусные инфекции, наличие полипов.

Иммунодефицитная (инфекционная) форма ринита характеризуется слизисто-гнойными выделениями, наличием в слизи большого количества нейтрофилов и различных микробов (стафилококки, стрептококки, гемофильная палочка, моракселла и др.), а также вирусов (риновирусы, аденовирусы, парагриппа и др.) и грибов. Нарушения иммунного статуса, которые и служат причиной хронизации ринита, разнообразны и часто выявляются комбинированные варианты иммунодефицитов гуморального и клеточного звена.

Синуситы – воспаление придаточных пазух носа по этиологическим факторам напоминают риниты. Сочетание вирусно-бактериально-грибковой флоры наблюдается при иммунодефицитных формах гайморитов, фронтитов и этмоидитов. В секретах пазух преобладают разрушенные нейтрофилы («гносордные тельца») – как правило, выявляются комбинированные варианты недостаточности иммунитета, снижение показателей интерферонов, угнетение фагоцитоза, недостаточность Т-хелперов, ЕК, лизоцима, лактоферрина, дисиммуноглобулинемии различных типов, иногда с увеличением sIgA в слюне, усиление экспрессии молекул адгезии, уровня провоспалительных (ИЛ-1, ФНО α) цитокинов.

Отиты нередко возникают как осложнение острых респираторных инфекций у детей, или на фоне персистирующей патологии носоглотки и пазух, чему способствует особенности строения у детей евстахиевых труб. Острый средний отит при этом является следствием *относительного ИД*, когда большая доза высоковирулентных вирусов и бактерий поступает через эти трубы при наличии недостаточного комплекса факторов местного иммунитета среднего уха для их нейтрализации. Неправильное, недостаточное лечение только антибактериальными препаратами приводит к развитию хронических гнойных *иммунодефицитных отитов*. Они сопровождаются тем же воспалением, с нейтрофилами, бактериями и вирусами, что и предыдущие формы ЛОР-патологии. Нарушения иммунного статуса сходны и разнообразны: дисиммуноглобулинемии разных типов (снижение или увеличение IgA и IgG и др.), снижение уровня CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов, увеличение в крови молекул воспаления – адгезинов ICAM-1 и VCAM-1, дефицит киллинга микробов фагоцитами, увеличение провоспалительных цитокинов, простагландина F2 α в выделениях из уха.

Фарингиты и ларингиты. В задней стенке слизистой оболочки глотки и боковых стенках позади небных дужек имеются лимфоидные образования в виде скоплений лимфоидных фолликулов, которые участвуют в острых и хронических воспалительных процессах. Острое воспаление – обычно следствие относительного иммунодефицита из-за инфекций других отделов носоглотки. Хронические формы обусловлены дефицитом местного иммунитета: лизоцима, при компенсаторном увеличении sIgA, недостаточность интерферонов, ЕК, дисбаланс цитокинов. Встречаются общие ИД, изотипов IgA₁, IgG₁ и IgG3. Атрофические варианты хронических фаринго – ларингитов могут развиваться вследствие профессиональных вредностей (ларингиты учителей, фарингиты лаборантов и рабочих, контактирую-

щих с парами щелочей и кислот и др.). Гранулезный фарингит сопровождается гиперплазией лимфоидных узелков на задней стенке глотки и обычно возникает после тонзиллоэктомии, как результат недостаточности функции миндалин и стимуляции пролиферации лимфоцитов.

Инфекции носоглотки, раздражение рефлексогенных зон, может вызывать кашель, трахеи и бронхиты, а также бронхиальную астму.

Лечение ИДБ слизистых оболочек носа и верхних дыхательных путей помимо антибактериальных и противовирусных средств должно включать местную и общую иммунокорректирующую терапию и реабилитацию.

Тонзиллиты, ангины – воспаление миндалин, по существу являются болезнями СИ. Миндалины – глоточная, язычная, трубные, небные вместе с бронхоассоциированной лимфоидной тканью и пейеровыми бляшками кишечника и лимфоидными структурами аппендикса образуют основную лимфоэпителиальную систему слизистых оболочек, в которой дифференцируются и функционируют Т-лимфоциты слизистых оболочек с $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т-клеточными рецепторами и В-1 лимфоциты, специализирующиеся на продукции sIgA, sIgM и IgE иммуноглобулинов. Поэтому мы считаем, что эти лимфоэпителиальные структуры являются *центральными органами мукозального иммунитета*.

Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов мигрирующих через эпителий с антигенами микробов осуществляется в криптах.

Среди Т-лимфоцитов миндалин по сравнению с кровью больше клеток CD4⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺ (50% и более), CD10⁺, CD11b⁺, CD28 (рецептор для CD80/86), CD30, увеличено число Т-клеток, имеющих активационные рецепторы CD25, CD27 (костимулятор для CD70) и не выявлено, в отличие от тимуса, апоптических клеток, хотя увеличена экспрессия CD95 (Fas-лиганд), что указывает на их пролиферацию и дифференцировку. В то же время, на Т-клетках миндалин отсутствуют маркеры CD16 (Fc γ RIII), CD40, CD62L. Ранее нами (Новиков Д.К., 1987) описана повышенная экспрессия на лимфоцитах миндалин рецепторов для эритроцитов собаки и кролика. В парафолликулярных зонах имеются CD45RO⁺ CD8⁺ цитотоксические лимфоциты памяти, а по периферии фолликулов – «наивные» CD45RA⁺ Т-клетки. CD4⁺ Т-лимфоциты находятся в субэпителиальной зоне. Значительно меньше отличий в экспрессии маркеров и рецепторов В-лимфоцитов: повышена экспрессия молекул CD49d, CD52, CD70, CD72, CD74, CD75, CD79a и b. В фолликулах много В-лимфоцитов, секретирующих IgA.

В просветах лакун находится до 20% Т-лимфоцитов и более 50% В-лимфоцитов. Зона лимфоэпителиальных структур крипт миндалин, в которых находятся микроорганизмы, служит иммунорегуляторным компарментом – *криптолимфоном* (крипта – Т- и В-лимфоциты), обеспечивающим нормальную (физиологическую) стимуляцию Т- и В-лимфоцитов слизистых оболочек. Нарушения взаимодействия клеток и микроорганизмов в этом компарменте служит главной причиной тонзиллитов у генетически предрасположенных индивидов. Около 15% взрослых и 30% детей болеют хроническими тонзиллитами – *тонзиллярной ИДБ (ТИДБ)*. Помимо генной предрасположенности и зависимости от вариантов ИС причинами тонзиллитов (ангин) могут быть:

- общность М-антигенов стрептококка и пептидов синовиальных оболочек сустава и эндокарда сердца – вариант стрептококковая аутоиммунная ангина
- угнетение апоптоза лимфоцитов миндалин из-за вирусной инфекции или других причин – гиперпластический вариант ангины и аденоидитов (у детей)
- повышенная чувствительность лимфоцитов миндалин к бактериальным аллергенам – инфекционно-аллергический вариант тонзиллита
- относительный (дифтерия) или абсолютный (стрептококки, стафилококки) иммунодефицит с явлениями фолликулярной токсико-некротической ангины

Хронический тонзиллит (ХТ) встречается у 3% детей 2-3 лет, у 5% - дошкольников, у 12-15% детей старшего возраста и у 4-10% взрослых. У детей отмечается идиопатическая гиперплазия миндалин, чем-то напоминающая тимомегалию, хронический аденоидит; у взрослых – ХТ.

У детей патология лимфоглоточного кольца включает как ХТ, так и аденоидит, который нередко сочетается с генерализованными лимфоаденитами. Причем до 10 лет преобладает гиперплазия миндалин, в подростковом возрасте увеличивается частота перитонзиллярных абсцессов, а позже – преобладает ХТ, когда появляются инфекционные и аутоаллергические осложнения. Нередки сочетания с ринитами, отитами и бронхитами, что обозначают как «аденориносинусобронхопневмопатический» синдром. Он редко сочетается с обычными синдромами первичной иммунной недостаточности, но находят как бы варианты вторичных ИД. Однако их основой служит врожденный невыясненный дисбаланс иммунорегуляции лимфоидной ткани. Частота аллергических заболеваний у таких больных обычная, хотя уровень IgE нередко повышен. С ХТ связывают развитие IgA-нефропатии (поражение почек иммунокомплексного генеза) и тонзиллоэктомиа улучшает ее течение у половины больных.

Изменения иммунного статуса зависят от этих конкретных иммунологических вариантов тонзиллитов. Находят: снижение уровней CD3⁺, CD4⁺, повышение – CD8⁺-лимфоцитов, ЦИК, дисиммуноглобулинемии со снижением или увеличением sIgA, дефицит лизоцима, дисбаланс цитокинов с увеличением ИЛ-1 и ФНО α , активацию нейтрофилов и макрофагов нередко с дефицитом функции киллинга бактерий. Все эти изменения характерны для ОВИДБ (см. выше) и указывают на гетерогенность механизмов развития ТИДБ и разнообразие ее клинических вариантов. Однако главной чертой остается не-

достаточность иммунорегуляции в лимфоэпителиальном компраменте миндалин. В этом есть некоторое сходство развития острых тонзиллитов и острого аппендицита – инфекционно-аллергического воспаления червеобразного отростка.

Лимфоциты крови и миндалин сенсibilизированы ко многим бактериальным антигенам. Предполагается, что аллергия и нарушение иммунорегуляции составляют основное звено патогенеза ХТ.

Тонзиллоэктомию не только не излечивает больных, но может вызывать осложнения в виде хронических трахеобронхитов, риносинуситов, бронхиальной астмы. У больных определяется компенсаторное разрастание лимфоидной ткани в виде узелков на задней стенке глотки и дужках миндалин, что позволяет предполагать наличие каких-то факторов, стимулирующих ее пролиферацию и, по-видимому, поддерживающих воспаление. Поэтому у оперированных больных наблюдается *посттонзиллоэктомический синдром* как проявление дисбаланса в иммунной системе.

Традиционное лечение тонзиллитов в ЛОР-практике имеет ряд существенных недостатков и прежде всего «поверхностный подход» – учет состояния лишь эпителиальных, а не лимфоидных структур, хотя речь идет об лимфоэпителиальном органе, воспаление которого всегда – следствие иммунодефицита, требующего иммунокорректирующей терапии, принципы которой являются общими с другими ИДБ. Однако доступность миндалин позволяет широко использовать местную иммунотерапию.

В качестве антибактериальных средств применяют промывание и орошение лакун антисептиками (0,05% фурацилин, 0,1% риванол, калий перманганат, 3% иодиол, 1-2% раствор метиленового синего, 0,1% раствор этония, 2%-грамидин и др.). Антибиотики назначают по показаниям, при обострении процесса, лихорадке, наличии гнойных пробок и налета: амоксицилин (40 мг/кг/сутки на 3 приема), цефалексин, цефадроксил (дурацеф) по 1 г/сутки, цефуросим (кетоцеф) – парентерально по 1,5 г 2-3 раза в сутки (в стационаре) и далее таблетки до 10 дней. В стационарах – цефотаксим (клафоран) по 2-6 г/сутки, имипенем (тиенам), меропенем применяют при осложнениях. Азитромицин (сумамед) по 500 мг 1 раз в день 3-5 дней наиболее эффективен, т.к. при ангинах его действие сохраняется до 7 дней. Местно – ингаляции биопарокса (фузафунгин), который подавляет грамположительные, грамотрицательные бактерии и кандиды. Он ингибирует воспаление, экспрессию молекул ICAM-1 на клетках, синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и может использоваться при риносинуситах через каждые 4 часа. Противоаллергические препараты необходимы при аллергических вариантах ангины: тавегил, телфаст, кларитин.

Иммуномодуляторы применяют при рецидивирующих формах. Ранее рекомендовано промывание лакун миндалин 0,05% раствором левамизола (Новиков, 1987) ежедневно, курс 8-10 процедур. Промывание лакун небных миндалин при хроническом тонзиллите 10% настоем чистотела 7 раз через день и ежедневный прием его 2% настоя по ¼ стакана 30 дней было более эффективно, чем 7-кратное промывание лакун через день раствором тимогена и его в/м введение (Плужников и др., 2002). В лакуны полезно вводить интерфероновую мазь (по 1-2 г (50-100 ЕД)), рекомбинантные интерфероны и интерферогены.

Физиотерапия: курсы ультразвука, КВЧ, УВЧ, лазерное облучение применяются как противорецидивная иммунореабилитация.

Можно использовать промывание лакун миндалин Т-активином (и вводить его в ткань миндалин). Вакцины (IRS-19, рибомунил), а также иммуностимуляторы (ликопид, полиоксидоний) используют как противорецидивные средства.

Для электрофореза и фонофореза используют гидрокортизоновую мазь 0,5% раствор лизоцима, антибиотики, иммуномодуляторы.

Иммунодефицитные болезни бронхов и легких

Физиологическая функция реснитчатого эпителия, «очищающего» воздухоносные пути, служит важным защитным фактором.

Слизистая оболочка дыхательных путей участвует в неспецифических местных; защитных реакциях через систему мукоцилиарного дренажа и клеточные реакции. Функция эпителия слизистой зависит от активности его ресничек (около 200 на клетку, длина 5 мкм, диаметр 0,1 - 0,2 мкм), совершающих 160-250 колебаний в минуту и передвигающих секрет.

При синдроме неподвижных ресничек (Картагенера-Зиверта) у больных часты инфекции дыхательных путей.

На поверхности ресничек эпителия бронхов находится слой слизи – трахеобронхиального секрета толщиной 5-7 мкм. Вместе с ним реснички передвигают к гортани ингалируемые частицы. Секрет двухслойный – сверху находится более плотный и вязкий – *гель*, ближе к основанию ресничек – *золь*. Уплотнение, загустевание секрета, изменение его реологических свойств нарушает мукоцилиарный транспорт. Параллельно отмечаются метаплазия эпителия, дегенерация клеток.

Даже в норме состав слизи сложен, так как в нее входят не только муцины, продуцируемые бокаловидными клетками, но и секрет серозного эпителия, сурфактант альвеол, белки плазмы крови, фрагменты гибнущих клеток эпителия и лейкоцитов. В ней содержатся иммуноглобулины всех классов, протеолитические ферменты и их ингибиторы (α_1 -антитрипсин), медиаторы аллергии и цитокины.

Большую часть секрета составляют сиаломуцины, сульфомуцины (кислые) и фукомуцины (нейтральные).

Функционирование реснитчатого эпителия, плотность контакта между клетками и проницаемость нарушаются при воздействии различных неспецифических факторов: токсических и химических веществ, попадающих с воздухом (кислоты, аммиак, газы и т. д.), сниженной температуры, курения и др. Сходное угнетение функции эпителия вызывает аллергическая реакция и выделяемые при ней медиаторы.

Легкие – иммунокомпетентный орган, так как содержат все необходимые элементы для распознавания антигенов и эффекторных реакций. Скопления лимфоидных клеток или специализированные лимфоидные образования постоянно встречаются по ходу слизистой дыхательных путей. Лимфоциты Т- и В- типа имеются непосредственно под базальной мембраной эпителия, а часть из них мигрирует в эпителий и находится на его поверхности.

В лаважной жидкости бронхов содержится 47% Т-клеток, преимущественно Т-хелперов 2-го типа, 19% В-лимфоцитов и 34% нулевых клеток (Robinson D., 1992). В зависимости от характера воспаления состав ее меняется: при аллергии резко (до 25%) увеличено количество эозинофилов; при иммунодефицитах преобладают нейтрофилы.

Эпителиальный покров бронхов и легкого, лейкоциты (макрофаги, тучные клетки, базофилы, нейтрофилы), неорганизованные и организованные скопления лимфоидных клеток в совокупности обеспечивают защиту дыхательных путей от проникновения инфекционных и неинфекционных патогенных агентов. Важное значение имеют лимфоидные узелки, расположенные по ходу слизистой оболочки, особенно в районе бифуркации трахеи. Они покрыты однослойным плоским (без ресничек!) эпителием, инфильтрированным лимфоцитами (*бронхоассоциированная лимфоидная ткань – БАЛТ*). Эти лимфоэпителиальные образования, встречающиеся также в миндалинах и кишечнике, служат местом взаимодействия эпителия, лимфоцитов и антигенов внешней среды и, возможно, обеспечивают дифференцировку лимфоцитов.

В-лимфоциты и плазматические клетки образуют местно иммуноглобулины (при стимуляции антигенами - антитела) класса IgA, которые в процессе транспорта через эпителий приобретают секреторный компонент (SIgA), предохраняющий их от протеолиза. Этот SIgA угнетает прикрепление микробов и вирусов к эпителию, способствует их опсонизации и фагоцитозу. В нижних отделах ДП преобладает IgG и отношение IgG к IgA меняется от 0,4 до 4,1, однако практически нет IgM, который имеется лишь в слюне, а в ДП, особенно нижних, появляется только в процессе воспаления. Уровень IgE и антител этого класса в секрете увеличивается от 65 до 800 нг/мл при атопии и не всегда коррелирует с количеством IgE крови.

Неспецифические продукты лимфоидных клеток (интерлейкины и др.) активируют и регулируют деятельность как эпителия, так и других клеток слизистой оболочки, в которой присутствуют различные лейкоциты. Среди них в аллергические реакции прежде всего вовлекаются *тучные клетки, базофилы и эозинофилы*. Базофилы - тучные клетки составляют 0,5 % всех клеток бронхиального лаважа (1-7 x 10⁶ на 1 г ткани), имеют 50 - 300 тыс. рецепторов для IgE, I типа и рецепторы для медиаторов (H₂-гистаминовые, адрен- и холинергические и др.), а также для IgG4. Они являются важным источником медиаторов ПЧНТ и цитокинов, которые выделяют местно в процессе дегрануляции. Освобождаемая эозинофильный хемотаксический фактор, базофилы способствуют аккумуляции эозинофилов в очаге аллергической реакции.

Макрофаги альвеол осуществляют фагоцитоз ингалируемых органических и минеральных частиц, элиминируют их или перерабатывают и представляют как антиген лимфоцитам. После стимуляции они выделяют различные биологические вещества: ИЛ-1, ИЛ-3, 4, 5, 6 и другие, ФНО_α, лейкотриены, простагландины, коллагеназу, гидролазы, компоненты комплемента, оказывающие местное действие. Отрицательное влияние на них оказывают озон, двуокись серы, азота, табачный дым, охлаждение, угнетающие их активность в отношении бактерий и вирусов, особенно при комбинированном воздействии.

Нейтрофилы в основном накапливаются при иммунодефицитных инфекционных процессах, участвуя в фагоцитозе бактерий. Их бактерицидность определяется неферментными катионными белками, миелопероксидазой и лизоцимом, а также супероксид-анионом и перекисью водорода. Последние могут стимулировать гиперреактивность бронхов, вызывая дегрануляцию тучных клеток.

В норме бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) и структуры слизистой оболочки обеспечивают защиту от инфекционных агентов. Более 50% лимфоцитов на поверхности эпителия слизистой оболочки являются Т-лимфоцитами, среди которых преобладают Т-хелперы; присутствуют нейтрофилы и макрофаги. Миграция лейкоцитов через эпителий усиливается при воспалении. Цитокины выделяются эпителием при его повреждении, а также под влиянием лейкоцитарных интерлейкинов. Их секреция стимулируется вирусами и бактериями. Воздействие любых неблагоприятных факторов, гипотермии (переохлаждение), вредных веществ нарушает функцию эпителия и в целом слизистой оболочки бронхов.

В паренхиме легких содержится до 10¹⁰ интерстициальных лимфоцитов и ЕК, которые, выделяя цитокины, участвуют как в воспалении, так и фиброзе. В-лимфоциты слизистой оболочки бронхов при

ингаляционной стимуляции антигенами интенсивно секретируют IgA-антитела. В секрете дыхательных путей выделяется 25 мг/кг/сутки IgA.

Высокая частота ИДБ бронхов и легких обусловлена постоянным воздействием на слизистую оболочку аэрогенных патогенов. Одни из них вызывают аллергические реакции, другие непосредственно повреждают эпителиальные клетки, подавляя в итоге синтез sIgA. Вирусы (рино-, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, коронавирусы, Эпштейн-Барра и др.), микоплазмы во многих случаях непосредственные индукторы такого повреждения, особенно при врожденном или приобретенном снижении противовирусного иммунитета.

Загрязнение воздуха химическими поллютантами, дымом и пылью, табачным дымом, оксидами азота, производственными и профессиональными факторами (продукты сгорания топлива, окислы серы, формальдегиды, кислоты, щелочи) вызывают повреждение эпителия, угнетают мукоцилиарный транспорт, а в итоге местный иммунитет. На этом фоне возникает или усиливается гиперреактивность бронхов, что может привести к развитию бронхиальной астмы или хронических бронхитов.

Бактерии (пневмококки, гемофильная палочка, марахелла катаральная и др.), как причина воспаления, действуют вторично – после возникновения дефицита местных и общих факторов иммунитета, но они могут расширять и усиливать возникший иммунодефицит (Раков А.Л. и др., 2000).

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) могут быть примером иммунодефицитов, при которых традиционная антибактериальная терапия недостаточна. Важное защитное значение имеют местные факторы иммунитета, особенно секреторный IgA, активный против бактерий и токсинов, макрофаги и местные лимфоидные образования слизистой оболочки – бронхоассоциированная легочная ткань, лизоцим и другие факторы неспецифического иммунитета.

Основным фактором этиопатогенеза хронических неспецифических заболеваний легких служит местный и общий иммунодефицит, приводящий к развитию вирусно-микробной инфекции. В таких случаях отмечаются дисиммуноглобулинемии, дефициты комплемента, лизоцима, фагоцитоза. Значительно изменены показатели регуляторных клеток. Недостаточность Т-хелперов отмечается при хроническом бронхите. Обнаружено снижение активности ЕК, Т- и В-клеток при затяжных и хронических пневмониях вирусного и бактериального происхождения. Правда, обычно их причиной считают условно-патогенные микроорганизмы, а не дефекты иммунитета.

В возникновении заболеваний легких большую роль играет недостаточность различных факторов регуляции и защиты, например, ингибитора $\alpha 1$ -антитрипсина. Его активность контролируется системой Рi генов. При дефектном гене уровень ингибитора понижен, поэтому протеазы, выделяемые лейкоцитами и бактериями, могут повреждать эпителий и фагоциты, что способствует инфекции и местному иммунодефициту. Количество Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов в бронхиальном секрете у больных снижается, однако уровень провоспалительных цитокинов в бронхиальном секрете увеличен.

В целом, при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей и легких отмечены нарушения различных звеньев СИ: Т- и В-лимфоцитов (количественные и функциональные изменения), мононуклеарных фагоцитов, полинуклеаров, комплемента (табл. 11.5). Причем иммунодефициты могут быть местными и общими. Наблюдается как значительное снижение некоторых показателей (например, уровня sIgA), так и достоверное увеличение других. В результате возникает стойкий дисбаланс в СИ, не восстанавливающийся в процессе обычного лечения. Дополнительная интенсивная терапия обычными средствами (антибиотики, противовоспалительные препараты и др.) на этом иммунодефицитном фоне, может вызвать лекарственную аллергию и другие осложнения. Поэтому ИД, возникающие при легочной патологии, требуют целенаправленной иммунокоррекции. После применения иммуномодуляторов ремиссии у больных ХНЗЛ увеличивались (Борисова А.М. и др., 1987; Земсков А.М. и др., 1990).

Иммунодефицитные болезни с клиникой пневмоний и бронхитов

Пневмонии в настоящее время характеризуются обилием вероятных инфекционных «этиологических» агентов – вирусов, бактерий, грибов, паразитов.

Представление о том, что частыми возбудителями являются пневмококки, уходит в прошлое, хотя они и занимают определенную нишу. То, что пневмококки вызывают пневмонию, стафилококки – фурункулез – все еще для многих кажется аксиомой, в то время, как подавляющее большинство людей контактных с этими бактериями, или вообще никогда не заболевают, или исключительно редко, в критических ситуациях.

Синдром гипотермии («простуды»), который во многих случаях предшествует пневмонии, служит важным фактором подавления иммунитета и прежде всего активности макрофагов альвеол и слизистой оболочки бронхов и мелких бронхов (см. выше).

Общий механизм пневмонии – это воспаление. Типичные крупозные лobarные пневмонии на фоне «здоровья», имеющие стадии красного и серого опеченения (геморрагии и ингибиция ткани лейкоцитами) развиваются как гиперреактивный, гиперчувствительный и, по существу, аллергический процесс на различные бактериальные антигены, с которыми предварительно контактировали клетки системы иммунитета.

Многие первичные и вторичные иммунодефициты клинически проявляются в виде пневмоний. Тяжелые их формы наблюдаются при ТКИД, СПИД, лейкопеническом, нейтропеническом синдромах и других.

Частота и разнообразие вариантов ИД, встречаемых при ринитах (n=35),
хронических бронхитах (n=165), бронхиальной астме (n=45)

Форма иммунодефицита	Инфекционный, иммунодефицитный ринит, (% больных)	Хронический бронхит (иммунодефицитный) (% больных)	Иммунодефицитная (инфекционная) форма бронхиальной астмы, (% больных)
Дефицит секреторного IgA (α -цепи и/или секреторного компонента)	36	45	33
Дефицит субклассов IgG	11	18	18
Дисиммуноглобулинемии	18	63	54
T-лимфоцитопенический синдром	10	13	13
Дисбаланс Тх/Тс	9	18	18
Общий переменный ВИД	12	11	11
Дефицит фагоцитоза	18	22	23
Дефицит антител к микробам	21	34	32
Гипокомplementемия		12	12
Дефицит ЛПС-связывания	42	56	34
Клинические признаки	Рецидивы >3 раз в год, лихорадка, слизисто-гнойные выделения с нейтрофилами, микробами, грибами	Рецидивы >3 раз в год, лихорадка, слизисто-гнойные выделения с нейтрофилами, микробами, грибами	Рецидивы >3 раз в год, лихорадка, слизисто-гнойная мокрота с нейтрофилами, бактериями, грибами

Острые пневмонии сопровождаются различными изменениями показателей СИ: угнетением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, снижением функции ЕК и АЗКЦ, нарушением функций фагоцитов, дефицитом гуморальных факторов иммунитета. Возможно, с одной стороны, что это – следствие нормального иммунного ответа на микробные антигены, с другой – проявление его дефектности. В последнем случае такие изменения могут сохраняться и являться одной из причин перехода пневмонии в затяжную, а затем – в хроническую.

Вирусные пневмонии возникают вследствие поражения вирусами эпителия альвеол (дефицит интерферона, дефензинов), который из-за этого продуцирует избыток белкового секрета, возникает отек и симптом «преципитации», один из ранних признаков пневмоний. Этот секрет, с одной стороны, служит хорошей средой для бактерий, с другой, – так как он содержит цитокины, то стимулирует мононуклеарное воспаление.

Бронхиолиты – отеки бронхиол при вирусных инфекциях – следствие повышенной проницаемости артериол и капиллярной сети.

Следовательно, секреторная фаза альвеолярного процесса является негативным фактором в развитии большинства пневмоний как вирусных, так и в ряде случаев бактериальных.

Другим важным фактором патогенеза пневмоний служит экссуляция плазмы крови, а затем и лейкоцитов. В этом процессе важно повышение проницаемости альвеолярных мембран, капилляров и легочных артериол. Если процесс гиперреактивный, то основой его могут быть комплексы антиген-антитело-комplement, где антигенами служат вирусные или бактериальные белки, а антитела могут находиться в связанном состоянии с Fc-рецепторами любых клеток – эпителия, макрофагов, эндотелия и мембран. Компоненты даже неспецифически активированного complementa – одна из причин повышения проницаемости сосудов. Естественно, что макрофаги, другие лейкоциты могут стимулироваться бактериями, вирусами и продуцировать местно цитокины, источником которых могут быть и лимфоциты бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Пресенсибилизация лимфоцитов, наличие клеток памяти служит причиной развития синдрома гиперактивации местной системы иммунитета – усиленной продукции цитокинов, развития воспаления.

Затяжной и хронический процесс формируется в результате нарушений иммунорегуляции в пневмоническом регионе. Основным звеном его служит дисбаланс провоспалительных цитокинов, недостаточная продукция их ингибиторов.

Нозокомиальные (госпитальные) пневмонии (НП) или *пневмонии, обусловленные оказанием медицинской помощи*, наиболее часто встречаются в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Они характеризуются появлением на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений через 48 час и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу – лихорадкой, гнойной мокротой, лейкоцитозом и др., при условии исключения у больного других инфекций (Чучалин А.Г. и др., 2005). Причинными факторами их развития считают

аспирацию в дыхательные пути обсемененного бактериями секрета ротоглотки или желудка (при ахлоргидрии и др.), тяжелые болезни, медицинские манипуляции (интубация, бронхоскопия и др.), операции. Эти и другие вмешательства и иммуносупрессивные методы лечения угнетают иммунитет, часто местный. Например, интубация повреждает эпителий слизистой оболочки, нарушает мукоцилиарный транспорт. Поэтому нет защиты от больших доз бактерий, попадающих из ротоглотки или других обсемененных зон слизистых оболочек. Подавление многих звеньев иммунитета у тяжелых больных еще более осложняет ситуацию. Недостаточность иммунитета у таких больных – главная и основная причина развития этих пневмоний, которые являются клиническим проявлением у них *общей вариабельной иммунодефицитной болезни* из-за подавления различных местных и общих факторов иммунитета.

Естественно, что НП вызываются различными (из присутствующих в отделении или у больного) микроорганизмами: грамотрицательными (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* и др.) и грамположительными (метициллинорезистентные *S.aureus* и др.) бактериями. При тяжелых иммунодефицитах после трансплантации их нередко вызывают *L.pneumophila*, а в других ситуациях – стрептококки, энтерококки, нейсерии и грибы. Роль вирусов в развитии НП незначительна. Следовательно, дефекты иммунитета у больных с НП скорее обусловлены недостаточностью местных факторов врожденного иммунитета, в частности фагоцитоза, а также антител, но не Т-клеточного иммунитета. Однако полные данные по оценке иммунного статуса у этих больных отсутствуют.

Для профилактики НП необходима программа «поддержки» иммунитета больного на до-, госпитальном и амбулаторном этапах лечения такая как больным с ИДБ. Это может быть вакцинация пневмовакцинами, иммунокорректирующая терапия.

При лечении НП требуются не только адекватные антибактериальные препараты, назначаемые эмпирически, а лучше с учетом выделенных бактерий, но и иммуностимулирующая и иммунозаместительная терапия. После клинического выздоровления назначают курс иммунореабилитации для предупреждения рецидива.

Хронический простой (необструктивный) бронхит (ХНБ) в период обострения характеризовался наличием респираторной вирусной инфекции (Кокосов А.Н., 2002). Уровни противовирусных IgA-антител нередко были снижены, особенно при ассоциированных инфекциях (грипп + аденовирус, грипп + микоплазма и др.). Причем это снижение сохранялось и в период ремиссии, что могло служить причиной рецидива инфекции носоглотки и крупных бронхов. Одновременно понижалась поглотительная активность латекса нейтрофилами и у части больных – продукция лейкоцитами α -интерферона. Хотя у большинства больных общий уровень Т-лимфоцитов и индекс Тх/Тс были обычными, у некоторых они отличались, активность ЕК иногда повышалась, встречались случаи дисиммуноглобулинемии (увеличение IgG1, отсутствие или снижение IgG2, IgM и др.).

Следовательно, нарушения иммунитета варьировали у разных больных ХНБ, что можно оценить как *синдром общего вариабельного иммунодефицита*. Наиболее вероятной причиной прогрессирования ХНБ была альтерация эпителия, недостаточность sIgA-антител, других иммуноглобулинов, α -интерферона и фагоцитоза, что могло привести к развитию вторичной бактериальной инфекции. Такие иммунологические «отклонения» могут быть выявлены у предрасположенных, клинически здоровых лиц, т.е. на стадии предболезни.

Рецидивы бронхита усиливают недостаточность мукоцилиарного клиренса, приводят к гипертрофии бокаловидных клеток, усилению продукции слизи, угнетению продукции интерферонов, sIgA, фагоцитоза, выделению цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-2) лейкоцитами. Десквамация эпителия усиливает адгезию пневмококков и гемофильной палочки и колонизацию ими субэпителиальных слоев слизистой оболочки. Токсины бактерий еще более активизируют воспаление, делая его гнойным, когда концентрация бактерий в мокроте превышает 10^6 КОЕ/мл, а в лаважной жидкости бронхов – 10^4 КОЕ/мл. Причем в мокроте может выделяться стафилококк и грибы рода кандид и преобладают нейтрофилы, макрофаги, клетки слущенного эпителия.

На фоне воспаления наблюдается метаплазия эпителия в плоский ороговевающий, что еще более нарушает местный иммунитет, продукцию sIgA. Хотя этот процесс сопровождается гиперплазией клеток БАЛТ (Т- и В-лимфоцитов), она не компенсирует прогрессирующий иммунодефицит.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и иммунодефицит. Недостаточно четкое определение диагноза, когда ХОБ относят к «обструктивной болезни», создает гетерогенные группы больных, имеющих разнообразные изменения иммунного статуса. При типичном ХОБ часто отмечают нарушение системы «протеолиз – антипротеолиз», в частности недостаточность α_1 -антитрипсина и роль наследственных факторов предрасположенности на фоне курения и действия аэрозолей-поллютантов, стимулирующих протеолиз. Табачный дым служит индуктором местного иммунодефицита в слизистой оболочке, так как подавляет активность ресничек и эпителия (секрецию дефензинов), фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, синтез клетками бактерицидных веществ, сурфактанта, интерферонов, активность Т-киллеров и ЕК. В связи с угнетением Т-хелперов, В-лимфоцитов и особенно эпителия, его метаплазией, резко снижается синтез sIgA-антител. Макрофаги альвеол поглощают частицы табачного дыма (кадмий, бензпирен, фенол, углеводороды) и выделяют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО α).

Респираторные вирусы, как и при ХНБ, являются реализующим агентом наследственной и приобретенной предрасположенности, так как нарушают функции слизистой оболочки и ее естественную резистентность. Нередко находили ассоциации вирусов гриппа А и респираторно-ретициального (РС), а также адено-коронавирусов и микоплазмы, причем даже в период клинической ремиссии (Кокосов А.Н., 2002). Этот факт указывает на недостаточность противовирусного иммунитета и системы интерферонов. По-видимому, персистенция вирусов, а на их фоне и бактерий, активировала нейтрофилы и макрофаги, выделявшие избыток протеиназ (эластазы, коллагеназы) и цитокинов, стимулировавших в данной ситуации протеолитический процесс – важное звено патогенеза ХОБ.

Против РС-вируса и других вирусов выявляли прирост уровня IgM и IgG-антител, что необязательно указывало на усиление противовирусного иммунитета, тем более, что активность фагоцитарного индекса нейтрофилов, киллерная активность ЕК, уровень Тх снижались (Кокосов А.Н., 2002, Новиков П.Д., 1998).

Как и при ХНБ частым спутником ХОБ являются пневмококк и гемофильная палочка, что, с одной стороны, указывает на недостаточность антибактериального иммунитета, а с другой, – на усиление ими воспаления и иммунодефицита, несмотря на нередко выявляемый высокий уровень малоэффективных противопневмококковых IgG-антител и даже sIgA-антител. Этих факторов защиты оказывается недостаточно, что приводит к рецидивам инфекции при ХОБ. Выявлена недостаточность бактерицидности лейкоцитов, повышение продукции провоспалительных (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-8) цитокинов, снижение активности Тх 1, ЕК, при высокой активности нейтрофильной эластазы на фоне повышения ПГФ2 α и прогрессирующем снижении уровня sIgA. Простагландин F2 α , секретируемый активированными макрофагами, супрессирует клеточный иммунитет, усиливает апоптоз Т-клеток.

На фоне воспаления под влиянием цитокинов, лейкотриенов, гистамина наблюдается структурная перестройка бронхов: гипертрофия и гиперплазия клеток бронхиальных желез, увеличивается и изменяется состав слизи, она становится вязкой (дискриния), формируется мукостаз – благоприятная среда для бактерий.

Воспалительные инфильтраты лейкоцитов выделяют ферменты и медиаторы, вызывающие отек слизистой оболочки, обструкцию бронхов и структурную перестройку их стенки с активацией фибробластов и фиброзом, в котором участвуют тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF β).

При бронхитах у детей обнаружена (Новиков П.Д., 1998) гетерогенность иммунологических нарушений. Затяжные и обструктивные бронхиты у детей сопровождаются различными изменениями иммунного статуса, которые квалифицированы как иммунодефицит. Умеренное снижение уровня CD3⁺ Т-лимфоцитов, которое является следствием развития иммунного ответа на антигены и выявлено при всех клинических формах бронхитов, не указывает на иммунодефицит. При инфекционных бронхитах повышается экспрессия маркера активации лимфоцитов - рецептора к интерлейкину-2. Только при рецидивирующем бронхите обнаружено снижение соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам (иммунорегуляторного индекса) и особенно уровня лимфоцитов, несущих рецепторы к липополисахариду (ЛПС), что указывает на недостаточность иммунного ответа. При разных формах бронхитов изотипический спектр антител к пневмококку существенно отличался. Острый и хронический обструктивный бронхиты характеризовались наличием IgG-антител к пневмококку. При затяжном и рецидивирующем бронхитах в крови и слюне преобладали IgA-антитела к пневмококкам, что указывало на недостаточность IgG-антител.

Уровни иммуноглобулинов в слюне больных бронхолегочными заболеваниями различаются в динамике процесса.

При обследовании больных *хроническим бронхитом* в фазе ремиссии (ХБР), в фазе обострения (ХБО) и острой долевой пневмонией (ОДП) (на 4-9-й день) отмечено (Артемова О.П. и др., 1996) повышение уровня IgG, IgE при ХБР и ХБО и уровня sIgA при ХБР по сравнению с донорами и ОДП. В то же время уровни IgM при ХБР и ХБО и IgA при ХБО были снижены (табл. 11.6).

Таблица 11.6

Уровень иммуноглобулинов различных классов в слюне больных хроническим бронхитом и пневмонией (M \pm m) (Артемова О.П. и др., 1996)

Группа больных	IgA, мкг/мл	IgG, мкг/мл	IgM, мкг/мл	IgD, мкг/мл	IgE, мкг/мл	sIgA, мкг/мл
1-я (ХБР)	52 \pm 14	62 \pm 22,0	5 \pm 2,0	н.д.	510 \pm 230,0	155 \pm 49,0 ^{***}
2-я (ХБО)	22 \pm 6,0	203 \pm 121,0	4 \pm 1,0 ^{***}	200 \pm 125,0	544 \pm 161,0	79 \pm 32,0
3-я (ОДП)	29 \pm 10,0	59 \pm 23,0	40 \pm 29,0	145 \pm 29,0	145 \pm 88,0	6,3 \pm 2,4
4-я (доноры)	29 \pm 10,0	59 \pm 23,0	31 \pm 8,0	300 \pm 82,0	28,0 \pm 2,8	14,6 \pm 7,0

Примечание: одна звездочка – $p < 0,05$, различие между 1-й и 4-й группой, две – $p < 0,05$, различие между 1-й и 3-й группой, три – $p < 0,05$, различие между 2-й и 4-й группой; н.д. – нет данных.

Кроме того, у больных хроническим бронхитом оказался сниженным уровень антител к пептидогликану бактерий и тейхоевым кислотам, особенно в слюне, по сравнению с секретом бронхов.

При ОДП нарушения иммунитета отмечены больше в секрете бронхов, чем слюне. Однако при ней отмечено снижение уровня sIgA (табл. 11.6) по сравнению с больными ХБР (216 ± 82 мкг/мл) и ХБО (159 ± 60 мкг/мл). У больных ОДП его уровень также значительно понижен ($7,0 \pm 2,4$, $p < 0,001$). Правда, при бронхитах возможно имеется стимуляция его синтеза. Параллельно отмечена недостаточность IgG-антител при ОДП против пептидогликанов, тейхоевых кислот Re-антигена. Поэтому пневмонии в значительной степени связаны с дефицитом IgG-антител против антигенов бактерий.

Следовательно, бронхиты – следствие многообразных нарушений иммунитета, ассоциированных с воздействием экзогенных агентов, наследственностью и инфекцией. Центральным звеном их патогенеза является активация неспецифическим и инфекционным путями цитокиновой сети и развитие воспалительного процесса, приводящего к ремодуляции структур и фиброзу бронхов. При хронических бронхитах, по нашим данным, встречаются различные варианты ИД (табл. 11.5).

Бронхиальная астма – иммунодефицитный вариант, характеризуется различными нарушениями иммунитета (см. табл. 11.5). Индуцирующими ее факторами являются условно-патогенные микроорганизмы, прежде всего бактерии (стафилококки, пневмококки, клебсиеллы и др.), а также грибы (аспергиллы, кандиды и др.), микоплазмы, которые размножаются в условиях дефицита иммунитета. Продукты их метаболизма служат основными неспецифическими астмогенными факторами.

Приступы при этой астме пролонгированы – от нескольких часов до нескольких дней, сопровождаются постоянным кашлем с выделением большого количества слизисто-гнойной мокроты, лихорадкой и другими признаками активного воспалительного процесса, требующего антибактериальной терапии. Основой астмы служит местный или общий иммунодефицит (снижение IgA, Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, недостаток местных неспецифических факторов защиты), из-за которого инфекция постоянно рецидивирует. Продукты микробов модифицируют иммунный ответ, усиливают его недостаточность и индуцируют приступы удушья, запуская псевдоаллергические механизмы.

Обострения связаны с очередными простудами, холодным фактором. Постоянным спутником этой астмы служит хронический гнойный бронхит, признаки которого сохраняются и в случае ремиссии. Возможны сочетания с другими вариантами БА, но слабо выражена или отсутствует бактериальная аллергия и нет корреляции ее с клиническими данными несмотря на рецидивы инфекции. Гиперреактивность бронхиального дерева, видимо, опосредована «пролонгированными» медиаторами: лейкотриенами, ТАФ, цитокинами и др.

Имунодефицитные болезни желудочно-кишечного тракта

Воспалительный процесс, как следствие ИД, может поражать желудок и кишечник в связи с нарушениями общих или местных механизмов неспецифической и специфической резистентности. К факторам неспецифической резистентности относятся пищеварительный лейкоцитоз и фагоцитоз, лизоцим, комплемент, бактерицидность гуморальных факторов. Из местных неспецифических факторов большую роль играет нормальный состав пищеварительных ферментов и бактериальной флоры.

Энтероциты экспрессируют молекулы HLA-II класса, т.е. могут представлять антигены, секретируют ИЛ-6 и TGF β , участвуют в дифференцировке Т-клеток.

Факторы местного иммунитета (секреторный IgA и др.) образуются иммунокомпетентными клетками, которыми богата слизистая оболочка и подслизистая соединительная ткань. В кишечнике находятся многочисленные лимфоидные образования: пейеровы бляшки, другие скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Имеются антигенпредставляющие М-эпителиоциты, в слизистой оболочке и пейеровых бляшках много В-лимфоцитов и плазматических клеток, секретирующих преимущественно sIgA, sIgM и IgE.

Антигенспецифические Т- и В-клетки, индуцированные в пейеровых бляшках тонкой кишки, мигрируют по лимфатическим сосудам и попадают в различные участки слизистой оболочки кишечника и других органов. Эти лимфоциты экспрессируют специальный интегрин $\alpha\beta 7$, который обеспечивает их связывание Е-кадгерином клеток эпителия и локализацию в *Lamina propria* кишечника. Поэтому *Lamina propria* является основной мукозальной иммунетной структурой. Она содержит В-клетки (до 30%), плазмоциты, секретирующие IgA, Т-лимфоциты (до 50%), из них – большинство CD4⁺, а также макрофаги, эозинофилы и тучные клетки. До 50% IgA-продуцентов – это CD5⁺ В-1 клетки, «брюшнополостные», а не костномозговые, но хорошо отвечающие на стимуляцию липополисахаридами кишечных бактерий. Между эпителиальными клетками находятся *интерэпителиальные лимфоциты* – предшественники (CD7⁺) CD8⁺-цитотоксических, $\gamma\delta$ -Т-клетки и ЕК. Эти CD8⁺-лимфоциты участвуют в возникновении оральной кишечной толерантности к антигенам, а иммунные являются киллерами. Т-клетки с $\gamma\delta$ -рецепторами участвуют в распознавании некоторых антигенов, отвечают на суперантигены, могут элиминировать инфицированные эпителиальные клетки.

Если IgA принято считать защитным фактором, то образующийся местно IgE участвует в аллергических реакциях. Развитие последних нередко связано с непереносимостью некоторых пищевых продуктов (молоко, яйцо, рыба и др.), т. е. с экзогенными аллергенами.

Экзогенные аллергические заболевания могут индуцировать аутоаллергию в слизистой оболочке: образуются антитела, иммунные комплексы, выделяются медиаторы ПЧНТ и ПЧЗТ. Аллергические

заболевания (АЗ) в желудочно-кишечном тракте могут возникать и вследствие дисбактериозов и микробной аллергии.

С другой стороны, при нарушениях местного иммунитета (синтеза IgA и др.) и дисбактериозах ЖКТ развиваются иммунодефициты с диареей, синдромом мальабсорбции.

Следовательно, аллергические заболевания и иммунодефициты часто сочетаются при иммунопатологии желудка и кишечника.

Хронические энтериты и энтероколиты с синдромами нарушенного кишечного всасывания нередко служат клиническими проявлениями иммунодефицитных болезней: общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, селективных дефицитов IgA и IgM, хронического кожно-слизистого кандидоза, глотеновой энтеропатии, эозинофильного энтерита, аллергической энтеропатии, болезни Уиппла. При одних из них четко проявляется дефицит иммунитета с инфекционными синдромами, при других - аллергические и аутоаллергические реакции (Логинов А.С. и др., 1997).

Структурные и функциональные изменения ЖКТ сопровождаются диареей, стеатореей, синдромом малабсорбции, гепатоспленомегалией, вирусными и бактериальными инфекциями.

Дефицит IgA и гипогаммаглобулинемия приводят к развитию гиперплазии лимфатических узлов кишечника, непереносимости молока и других пищевых продуктов. Преобладают В-клетки, содержащие IgM. Часто встречается лямблиоз, бактериальные инфекции, синдром нарушенного всасывания.

Язвенная болезнь желудка (ЯЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯДК). Недостаточность местных факторов иммунитета служит основной причиной обсеменения и персистенции в слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori* – бактерий, которые выделяют факторы патогенности и стимулируют развитие гастритов, язв желудка и 12-перстной кишки, дуоденитов (Логинов А.С. и др., 2001; Конорев М.Р. и др., 2003). За открытие этой бактерии и ее роли в развитии язв желудка Маршалл Б. и Уоррен Р. Получили Нобелевскую премию в 2005 г. Однако эта бактерия не патогенна для большинства людей, не имеющих генетической и/или приобретенной недостаточности местного иммунитета слизистой оболочки желудка и 12-типерстной кишки.

Имея общие антигенные эпитопы со слизистой оболочкой желудка, *H. pylori* индуцируют развитие аутоаллергической реакции. При их персистенции найдены аутоантитела и Т-клетки против H^+K^+ -аденозинтрифосфатазы, которые могут иметь значение в развитии гастритов и язв. Обычно при этом преобладает активность Тх 1, синтез ИЛ-12 и γ -ИФН.

Постоянная персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке возможна только при недостаточности местного иммунитета, которая может быть обусловлена несостоятельностью эпителия и продукции им β -дефензинов и других врожденных факторов иммунитета. *H. pylori* обладает относительно низкой местной иммуногенностью и индуцирует образование своеобразного спектра антител, не обеспечивающих резистентность и элиминацию бактерий. Выделение ими уреазы, ЛПС, фактора активации тромбоцитов, нейтрофилактивирующего фактора и других патогенов, препятствует формированию клеточного иммунитета.

В ответ на ЛПС *H. pylori* эпителий и макрофаги выделяют ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8; последний привлекает нейтрофилы и усиливает экспрессию на них адгезинов, а в совокупности с другими цитокинами вызывает их дегрануляцию – выделение ферментов лизосом, оксида азота, перекисей, повреждающих слизистую оболочку. ИЛ-1 β , ИЛ-8 стимулируют выделение G-клетками гастрина и поэтому увеличивает кислотопroduкцию. ФНО α вместе с уреазой стимулируют апоптоз клеток эпителия желудка. При хроническом воспалении усиливается лимфомононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки и в ней увеличивается количество Тх 1, потому что *H. pylori* индуцирует их, стимулируя выделение ИЛ-12. Выделенные Тх 1, ИЛ-2, ИНФ- γ активируют макрофаги и нейтрофилы, клетки-киллеры, снова повреждающие эпителий. Уреаза усиливает экспрессию рецепторов для ИЛ-2 на лимфоцитах.

При дальнейшей хронизации процесса происходит активация Тх 2 и синтез IgG-антител В-клетками, которые даже если и выделяются на поверхность эпителия, то не элиминируют бактерии, так как разрушаются ферментами.

Установлен целый ряд нарушений в иммунологической реактивности, которые могут отягощать или поддерживать патологический процесс. Механизм их, вероятно, вторичен, и их следует относить или к вторичным иммунодефицитам, или к изменениям, связанным с развитием обычного иммунного ответа, вызванного антигенной стимуляцией, обусловленной инфекцией и язвенным дефектом. В некоторых случаях клетки эпителия, окружающего, могут быть источниками аутоантигенов. При язвенной болезни, так же как и при гастритах, находили антитела к антигенам слизистой оболочки желудка.

В нашей лаборатории (Новиков Д.К., 1987) в реакции подавления миграции лейкоцитов установлено наличие при хроническом гастрите и язвенной болезни ПЧЗТ к антигенам слизистой оболочки желудка. Степень подавления миграции лейкоцитов усиливалась и зависела от длительности заболевания. Изменения иммунного статуса выражались в снижении в крови больных уровня Т-лимфоцитов (Т-активных) и были более значительными при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Имелась зависимость снижения уровня Т-лимфоцитов от клинической формы процесса: при неосложненной язве он был нормальным, снижен — при рецидивирующей и особенно при медленно рубцующейся язве. Уменьшалось соотношение Т-/В-клеток с 7,5 до 3,2. Оказалось, что для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯДК) характерно снижение количества Т-лимфоцитов в крови больных, более выраженное при

стенозе привратника, уменьшение числа Т-клеток, несущих гистаминовые рецепторы и обладающих супрессорной функцией. У 40 % больных ЯДК, осложненной профузным кровотечением, уменьшалось число клеток, образующих розетки с аутоэритроцитами. Количество В-лимфоцитов у этих больных не отличалось от контрольных показателей и снижалось лишь при осложнении дуоденальной язвы стенозом. При ЯДК в сыворотке крови больных снижено содержание IgA (но не других Ig). У таких больных постоянно выявлялись иммунные комплексы, уровень которых связан с длительностью течения и осложнениями заболевания.

При ЯЖ, так же как и при ЯДК, уменьшалось количество Т-лимфоцитов, значительно снижалось число ауторозеткообразующих Т-клеток. Однако при ЯЖ в отличие от ЯДК повышалось относительное количество субпопуляций Т-лимфоцитов с гистаминовыми рецепторами, выполняющими супрессорную функцию, и уменьшалось абсолютное количество В-лимфоцитов и IgM⁺ В-лимфоцитов. Уровень сывороточных иммуноглобулинов А и G при ЯЖ был повышен. Количество IgA и IgG в сыворотке крови увеличивалось, особенно у больных с длительным течением процесса и наличием осложнений. Уровень комплемента и лизоцима обычно был снижен.

Лечение: эффективна антибактериальная (против *H. pylori*) и антацидная терапия, перспективна иммунокоррекция.

При недостаточности СИ из-за генерализации флоры толстой кишки часто поражаются другие отделы тонкого кишечника. Лимфоидные фолликулы в этих местах слизистой оболочки при ИД – недоразвиты. Однако возможна гиперплазия миндалин, шейных лимфоузлов.

При длительной диарее, персистенции патогенных микробов и грибов нарушается система ферментов щеточной каймы, что усугубляет недостаточность местного иммунитета.

Поражения ЖКТ в виде диарей, синдрома малабсорбции, диспепсий, нередко наблюдаются при многих первичных ИД (Калистратов К.Г. и др, 1993). Параллельно у таких больных встречаются хронические воспалительные заболевания легких и ЛОР-органов. Диарея чаще встречается при α- и гипогаммаглобулинемии, а у больных с атаксией – телеангиоэктазией наблюдается чередование запоров и поносов. У большинства больных при эндоскопии выявляется дуодениты, илеит, езонит, атрофия слизистой оболочки, признаки целиакии. Распространенные и антральные гастриты встречаются реже.

Иммунодефицитные болезни, индуцированные внешними причинами

Воспалительные заболевания лимфоидной системы

Лимфадениты – универсальная классическая реакция лимфоузлов на различные раздражители: антигены и факторы, вызывающие те или иные повреждения ткани. Наиболее распространены постинфекционные лимфадениты, ассоциированные с иммунодефицитами. В основе их лежит неспецифическая и специфическая реакция на инфект лимфатического узла как органа. Наряду с обычным воспалением (сосудистая реакция, отек и др.) в процесс вовлекаются макрофаги и, что является главным, – наблюдается пролиферация и трансформация лимфоцитов. В зависимости от природы антигена и особенностей реакции (ПЧНТ или ПЧЗТ) преимущественно гиперплазируются паракортикальные (тимусзависимые) зоны или вторичные фолликулы (В-зоны).

Тимит – воспаление вилочковой железы, относительно редкое заболевание, встречающееся у детей. Может быть причиной последующей недостаточности функции тимуса.

Недостаточность питания и нарушение обмена веществ

Недостаточность питания является важнейшей проблемой развивающихся регионов, но встречается и среди малообеспеченных групп населения и некоторых групп риска в индустриальных странах. Недоедание повышает опасность развития инфекций и утяжеляет их течение и прогноз. В свою очередь, инфекции усугубляют недостаточное питание. Алиментарный дефицит сопровождается замедлением синтеза белка и пролиферации клеток. Голод и сопутствующие ему инфекции приводят к атрофии тимико-лимфатического аппарата.

Лечебное голодание не вызывает ИД. Оценка иммунного статуса, проведенная в нашей лаборатории, после разгрузочной диетотерапии у больных, не выявила нарушений в составе Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций; не было отмечено также повышения чувствительности больных к инфекции.

Недостаточность питания может возникать и вторично, вследствие нарушения *кишечного всасывания* (синдром малабсорбции) при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Нарушение всасывания приводит к энтеральной потере пластических веществ и собственно эффекторов иммунного ответа, главным образом, иммуноглобулинов, а при кишечной лимфангиоэктазии и самих иммунокомпетентных клеток.

Диареи, возникающие при ряде заболеваний, – одна из причин потери массы тела и развития иммунной недостаточности. Отмечается нарушение функций фагоцитов, снижается киллинг стафилококков и кандид. Способность к ответу на антигены у голодающих детей снижена, хотя количество

В-клеток может оставаться нормальным, а уровень иммуноглобулинов иногда даже повышен. Быстро уменьшается количество Т-клеток, угнетается кожная ПЧЗТ, падает гемолитическая активность компонента.

Нарушения качественного состава пищи являются одной из причин ВИБ (например, недостаток микроэлементов и витаминов).

Изменения обмена веществ, возникающие при некоторых тяжелых соматических заболеваниях, угнетают функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Так, в основе ВИБ при почечной недостаточности лежит внутриклеточный ацидоз. Наблюдаемый при сахарном диабете, дефект фагоцитоза частично связан с гипергликемией и устраняется при введении инсулина.

Проблемой развитых стран является *избыточное питание*, также способствующее повышенной инфекционной заболеваемости. Ожирение сопровождается уменьшением васкуляризации жировой ткани, снижением активности гранулоцитов, изменением уровней липидов и глюкозы в крови, другими метаболическими сдвигами. Избыток жиров и жирных кислот угнетает систему иммунитета. Низкокалорийная диета удлинит сроки жизни и ослабляет прогрессирование аутоиммунных заболеваний.

Недостаточность витаминов, микроэлементов

Животные, эндогенно синтезирующие витамин С, не болеют простудными заболеваниями. Его прием по Л. Поллингу до 1 г в день предупреждает простудные заболевания или уменьшает их тяжесть. Дефицит витамина С подавляет фагоцитоз и хемотаксис фагоцитов. Недостаточность витаминов С, А, Е повышает чувствительность к инфекциям и утяжеляет их течение. Она приводит к плоскоклеточной метаплазии реснитчатого эпителия, что способствует респираторным инфекциям. Дефицит Е обостряет аутоиммунные заболевания (норма 30 МЕ в сутки). При дефиците витамина А и В₆ у животных наблюдается атрофия тимуса, гиперплазия лимфоузлов, угнетение бласттрансформации Т-лимфоцитов на митогены; у людей снижен синтез цитокинов.

Микроэлементозы и ВИБ. Микроэлементы (Fe, J, Zn, Cu, Co, Se, Mn, Mo) входят в состав кофакторов различных ферментов (Авцын А.П. и др., 1991) необходимы для СИ, а их недостаточность может быть причиной иммунодефицитов. Дефицит цинка, селена, магния способствует псевдоаллергическим реакциям.

Цинк входит в структуру карбонат-ангидразы, карбоксипептидазы, альдолазы, щелочной фосфатазы, других (более 200) ферментов. Организм человека содержит 1,5-2,3 г цинка. У детей дефицит цинка ведет к гипоплазии тимуса (он входит в состав гормонов тимуса) и Т-клеточному дефициту, подавлению пролиферации В-клеток, снижению продукции ИЛ-2 и антител, а также у них и взрослых развитию энтеропатического дерматита, с гипоплазией лимфоидной ткани. При СПИД уровень цинка в сыворотке крови обычно менее 0,9 мг/л. Внутривенное введение солей цинка (2 мг/день в течение 3-х недель) оказывает противовирусное действие. При инфекциях уровень цинка снижается.

Железосодержащие биомолекулы выполняют важнейшие функции: транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды); формирование активных центров ферментов (оксидазы, супероксиддисульфидазы); транспорт и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин). Миелопероксидаза, каталаза – важнейшие ферменты фагоцитов, лактоферрин обладает бактерицидными свойствами. Общее количество выделяемого организмом железа с мочой, слущенными клетками, с желчью составляет 0,6-1,5 мг/сутки. Потребность восполняется с пищей. Однако железодефицит (гипосидероз) встречается часто: 18 млн жителей США страдают гипосидерозом (Авцын А.П. и др., 1991).

Железо необходимо для роста бактерий и его повышенное содержание или отложения (гемолитические анемии, гемосидерозы) могут способствовать инфекции, т.е. ИД. Недостаточность трансферрина, его перенасыщение железом и особенно дополнительное введение железа может провоцировать тяжелые инфекции. С другой стороны, дефицит железа приводит к недостаточности клеточного иммунитета, фагоцитоза, предрасполагает к инфекциям.

Организм человека содержит 1,57-3,14 ммоль *меди*. С пищей должно поступать 2-5 мг меди (0,031-0,079 ммоль) в сутки, а снижение этого уровня приводит к дефициту меди. В печени медь связывается с металлотионеином, а затем включается в церулоплазмин и ферменты (тирозидаза, галактозоксидаза, аминоксидазы и др.), цитохром-с-оксидаза – важнейший фермент дыхательной цепи. Церулоплазмин – мультиоксидаза, участвует в воспалении, антиоксидант. Поэтому дефицит меди приводит к нарушению структуры коллагена, соединительной ткани, кератинизации и к гипомиелинизации мозга. У здоровых людей на диете без меди снижалась активность иммунитета, повышался уровень В-клеток. Рекомендуются 1,5-3 мг Cu в день, а обычно население употребляет 1 мг Cu/день. Источники Cu – бобы, орехи, морские водоросли.

Селен входит в состав многих ферментов (глицинредуктаза, глутатионпероксидаза, цитохром-с и др.). При его недостаточности возникают инфекции, миокардиопатия, сердечная недостаточность, фиброз поджелудочной железы, гепатоз.

Избыток микроэлементов вызывает нарушения клеточного иммунитета, подавление функций макрофагов, постнатальные иммунодефициты.

Методы лечения – индукторы иммунодефицитных болезней

Многие современные лекарственные препараты обладают прямым или опосредованным иммуномодулирующим действием и часто угнетают одни и стимулируют другие показатели иммунитета. Некоторые из них являются иммуносупрессорами, так как подавляют иммунный ответ. Длительное применение больших доз кортикостероидов, цитостатиков, приводит к снижению одного или нескольких параметров клеточного и гуморального иммунитета. Алкилирующие и цитостатические иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, винкристин и др.), действующие на молодые пролиферирующие клетки, как правило, подавляют миелопоэз и клеточные и гуморальные иммунные реакции. Пеницилламин, сульфасалазин, препараты золота индуцируют селективный дефицит IgA, угнетают хемотаксис и фагоцитоз. Более избирательным иммуносупрессивным действием обладает циклоспорин, подавляющий синтез ИЛ-2 и Т-клеточный ответ.

Средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза (фторотан, эфир, закись азота, барбитураты, наркотические анальгетики) изменяют состав крови, вызывают лейкоцитоз, угнетают функции Т-лимфоцитов, антителогенез.

Антибиотики, в зависимости от доз, вида микроорганизмов, индуцируют различные иммуномодуляции, характер которых зависит и от действия липополисахаридов разрушенных ими бактерий. Некоторые антибиотики ингибируют функции нейтрофилов. Рифампицин, тетрациклин, пенициллин, цефалоспорины угнетают хемотаксис нейтрофилов. Сульфаниламиды и триметоприм подавляют киллинг за счет снижения уровня H_2O_2 . Антибиотики, фенотиазины, НПВП могут индуцировать аутоиммунные и неспецифические нейтропении.

Биологические средства лечения (антилимфоцитарные препараты, вакцины, анатоксины и др.) могут быть причиной иммунодефицитов в связи с индукцией изменений в составе и функциональной активности популяций и субпопуляций лимфоцитов и фагоцитов, а также из-за активации системы комплемента.

Среди физических средств лечения наиболее сильным индуктором ИД является рентгенотерапия. Даже локальное рентгенооблучение при раке шейки матки индуцирует явные и стойкие изменения в составе субпопуляций лимфоцитов.

Большинство методов иммунодепрессивной терапии индуцируют не избирательный ИД, а ОВИД, что зависит от доз иммунодепрессора, схемы и длительности применения. Наиболее тяжелые ОВИД возникают у больных злокачественными новообразованиями после операций и применения цитостатической терапии. Трансплантация органов и иммуносупрессия реакции отторжения тоже приводят к синдрому ОВИД. Многие тяжелые аутоиммунные заболевания, исходно вызывающие ОВИД, характеризуются его прогрессированием после применения иммунодепрессантов.

Заболевания как причина иммунодефицитов

Значительные нарушения иммунитета наблюдаются на фоне развития злокачественных новообразований. Растущая опухоль, выделяя цитокины, модулирует иммунитет, угнетает СИ. Падает уровень CD3, CD4 – Т-лимфоцитов, изменяется профиль секретируемых цитокинов; активированные макрофаги выделяют много ФНО α , ИЛ-1, другие медиаторы цитотоксично действующие на аутологичные клетки и вызывающие синдром кахексии. Опухоли лимфоидных тканей сопровождаются глубоким угнетением антителообразования. При множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе увеличивается продукция моноклональных и развивается недостаточность поликлональных иммуноглобулинов.

Хирургическая травма уже в течение первых суток снижает число Т-лимфоцитов, ответ на митогены, миграцию лейкоцитов, бактерицидность сыворотки крови в результате перераспределения лимфоцитов между лимфоидными органами, костным мозгом и кровью (в последней появляются менее зрелые клетки). В крови увеличивается соотношение Тх2/Тх1, уровень кортикостероидов, катехоламинов, эндорфина и др. Активируются макрофаги, выделяющие ИЛ-1, ФНО α и простагландин E_2 , подавляющий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез ИЛ-2.

Повышенный уровень цитокинов в крови может быть прогностическим показателем в плане развития респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Высокий уровень ФНО α и ИЛ-6 в первый посттравматический день указывает на риск этого синдрома.

После *тяжелых травм* уже через 2 часа увеличивается число ЕК, снижается количество В-лимфоцитов, CD4⁺ Т-клеток, подавляется синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и γ -интерферона на фоне увеличения продукции ПГЕ α и экспрессии молекул адгезии ICAM-1 на моноцитах. Провоспалительный ответ на фоне стресса снижает естественный иммунитет. На этом фоне активируются эндогенные микроорганизмы нормальной микрофлоры (стафилококки, кишечная палочка и др.), обитатели кожи и слизистых оболочек (Долгушин И.И., 1990).

Длительная имплантация левожелудочкового водителя ритма вызывает активацию Т-лимфоцитов, повышенную экспрессию CD-95, их апоптоз, что ослабляет клеточный иммунитет, повышает чувствительность к кандидозной инфекции (Ankersmit et al., 1999).

Тяжелые ИД наблюдаются у ожоговых больных вследствие значительной потери белка, снижения уровней IgG, CD3, CD4-Т-лимфоцитов, фагоцитоза, комплемента.

Уремия сопровождается лимфопенией, угнетением фагоцитоза, синтеза антител.

При различных заболеваниях (СКВ, уремии, сахарном диабете и др.) ослаблен ответ нейтрофилов на хемотаксические агенты, адгезия или поглотительная способность.

Стресс и физическая нагрузка как причины иммунодефицитов

Различные экстремальные воздействия на организм через механизмы стресса могут индуцировать ИД.

Необходимо отметить, что модуляции показателей СИ вызывает интенсивная физическая нагрузка (Nieman, 2000). У спортсменов в ранние сроки после физической нагрузки уменьшается количество Т-лимфоцитов и их ответ на ФГА, а также значительно увеличивается число 0-клеток, которое затем нормализуется. Интенсивная физическая нагрузка неблагоприятно воздействует на клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Снижается функциональная активность нейтрофилов, уровень антител. В моменты предельных физических нагрузок у спортсменов-профессионалов наблюдался феномен исчезновения отдельных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови и в секретах, что является одной из основных причин частых «простудных» заболеваний. Уровень IgM, IgG (IgG1, IgG2), ЕК снижены через 3 мес интенсивных тренировок, а Т- и В-лимфоцитов – повышены. У элитных лыжниц – мастеров спорта, уровни IgG1 и IgG2 были ниже нормы (норма IgG1 – 12,06±0,13 мг/мл, а у спортсменок 5,58-6,45 мг/мл; норма IgG2 – 5,3±0,14 мг/мл, у спортсменок 1,45-3,7 мг/мл), в то же время уровни IgG3 и IgG4 у некоторых из них были повышены (норма IgG3 – 0,32±0,14 мг/мл, а у спортсменок 0,27-2,01 мг/мл; IgG4 – 0,08±0,03 мг/мл и 0,12-0,92 мг/мл соответственно). Существуют различия в изменениях иммунного статуса у спортсменов, занимающихся разными видами спорта (Першин Б.Б., 1994, 2003).

Тяжелые физические нагрузки у спортсменов снижают уровни sIgA в слюне, особенно IgA1 и IgM, пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА, которые восстанавливаются через 24 часа, а в крови возрастает уровень цитокинов и хемокинов (Pedersen, 2000). Длительные, многолетние тренировки могут вызвать подавление иммунитета слизистых оболочек.

Анализ многих публикаций показывает, что очень тяжелые нагрузки у спортсменов, особенно в дни соревнований, повышают чувствительность слизистых оболочек к инфекциям, однако для выяснения причин необходимы более тщательные исследования.

Спортсмены особенно чувствительны в период «открытого окна» – с 3-х до 72 часов после тяжелых нагрузок. Следовательно, физические нагрузки вызывают транзиторные иммуномодуляции, а не стойкий ИД. Однако они могут служить его основой.

Иммунодефицитные болезни и возраст, синдром пожилых

Распространено мнение, что при старении развиваются иммунодефициты. Однако следует различать «здоровое» старение от его сочетания с болезнями. Как уже указывалось в разделе 6, при нормальном старении, несмотря на возникающие естественные иммуномодуляции и определенное отличие показателей иммунного статуса у пожилых, способность к иммунному ответу и иммунитет к основным инфектам, с которыми они встречались – сохранены. На вакцины гриппа, пневмококковую, столбнячный анатоксин у большинства здоровых пожилых людей развивается нормальный ответ. Однако у них предполагается снижение активности стволовых клеток костного мозга.

В то же время у большинства пожилых людей имеются хронические болезни в обострении или ремиссии, что сказывается на состоянии СИ.

Иммунодефицитный синдром пожилых, по нашему мнению, – это совокупность стойких иммуномодуляций, возникших в течение жизни под влиянием вредных агентов внешней среды и заболеваний, приведших к возникновению вторичного ИД с клиническими проявлениями – ИДБ. У таких больных снижены адаптационно-компенсаторные возможности различных органов и систем, нередко имеется множественная («мультиморбидная») патология, которая подавляет общую резистентность организма. У них часты вирусные и бактериальные, в том числе внутригоспитальные инфекции, бронхиты, пневмонии, энтериты. Нередко возникают грибковые инфекции (кандида, аспергиллус) и сепсис. Инфекции, как следствие ИД, – частая причина смерти этих больных.

В период новорожденности многие показатели иммунологической реактивности и иммунного статуса представляют собой возрастную норму, отличаясь от аналогичных у взрослых (раздел 6). У них на фоне физиологического лейкоцитоза, лимфоцитоза (в первые дни и нейтрофиллеза), умеренно понижен относительный уровень CD3 Т-лимфоцитов и увеличен – В-клеток, понижена цитотоксическая активность лимфоцитов, экспрессия маркеров активации (CD25, HLA-DR), но повышена пролиферативная активность при стимуляции. Хотя, эти особенности иммунореактивности новорожденных детей создают повышенную восприимчивость к бактериальным инфекциям, их нельзя считать отражением ИД, так как это физиологический этап онтогенеза СИ. Отсутствие IgM-антител у новорожденных служит причиной их повышенной чувствительности к грам-отрицательным бактериям и эндотоксину. Однако такая физиологическая недостаточность компенсируется IgG-матери, повышенным количеством нейтрофилов и лимфоцитов. Различные варианты ИД могут встречаться у недоношенных детей в связи с структурной и функциональной незрелостью СИ и наличием внутриутробных инфекций. У них повышена чувствительность к грамотрицательным бактериям не только из-за отсутствия IgM, но и недостатка

трансплацентарного материнского IgG, а следовательно, антител. Поэтому гнойно-септические инфекции – частая клиника их ИДБ.

Профессиональные иммунодефицитные болезни

Профессиональные вредности вызывают транзиторные, а затем и стойкие иммуномодуляции, т.е. иммунодефициты. Часто поражаются слизистые оболочки носа, дыхательных путей, глаз.

Возникновение ИД зависит от силы действующего фактора, его иммуотропности и длительности воздействия. Иммунопатология обычно возникает при работе во вредных условиях через 5 лет и более (Осипова А.В., 2001). Химические средства защиты растений (пестициды, гербициды, фунгициды и др.) обладают иммунотоксическими свойствами и даже после кратковременного воздействия на организм снижают количество Тх, ЕК, угнетают фагоцитоз, уровень антител. Степень изменений коррелирует с отклонениями биохимических показателей (билирубин, ферменты и др.). Повышается восприимчивость к инфекциям.

Наиболее опасны полихлорфенолы и особенно диоксины, образующиеся при хлорных производствах, которые взаимодействуют через алгидрокарбонный рецептор (Ah) с геномом клетки, вызывая активацию ферментов и дезорганизацию ее метаболизма. В эксперименте он вызывает атрофию тимуса, подавляет пролиферацию клеток, образование антител. После аварии на заводе по производству гексахлоренола в Италии возникало поражение кожи – хлоракне, сопровождаемое подавлением иммунитета.

Фосфорорганические соединения, используемые в сельском хозяйстве и в быту (карбофос, дихлофос и др.), вызывают анемии, тромбоцитопении, лейкопении, угнетают синтез антител, снижают бактерицидность крови и кожи.

При воздействиях химических и физических факторов на металлургических комбинатах выявлены (Хайтов Р.М. и др., 1995) все виды иммунопатологии. Нарушения ИС проявлялись снижением уровня Т-лимфоцитов, их субпопуляций, гипер-IgA-синдромом, иногда увеличением IgM↑ и IgE↑, снижением фагоцитоза, часто возникавших после 5-ти лет работы. Хроническое воздействие соединений мышьяка, кадмия, свинца, ртути, бензола, оксида азота, приводит к развитию *апластических* и мегалобластных анемий, подавлению иммунитета. У рабочих при длительном контакте с бериллием, хромом, вольфрамом угнетается фагоцитоз, снижается уровень лизоцима в слюне, интерферонов, выявляются дисиммуноглобулинемии. При этом нередко возникают аллергические и аутоиммунные заболевания в сочетании с инфекциями.

Иммунотоксикология изучает действие веществ на СИ.

Патозкологические иммунодефицитные болезни

Воздействие любых патологических факторов внешней среды на организм, особенно длительное, вызывает недостаточность различных звеньев иммунитета.

Как уже указывалось выше, СИ высокочувствительна к различным вредным антропогенным факторам и нарушениям экологии, что приводит к росту частоты всех видов иммунопатологии: иммунодефицитов, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Влияние патозкологических факторов на СИ изучает *экологическая иммунология* (Хайтов Р.М. и др., 1995).

Соединения тяжелых металлов, попадая во внешнюю среду, а затем с водой, воздухом, пищей в организм человека, даже в низких концентрациях оказывают цитотоксические эффекты на пролиферирующие клетки СИ. Полициклические ароматические углеводороды – продукты неполного сгорания любого топлива, особенно автомобильного (бензопирены, дибензантрацены) стимулируют развитие опухолей у животных и у людей. Особенно чувствительны к ним люди носители HLA-B5 и DR5 молекул.

Нитриты, нитраты и нитрозосоединения при хроническом воздействии в эксперименте угнетают СИ. У людей при употреблении воды с содержанием нитратов 81,5-176 мг/л, возникали Т-лимфопении, дисиммуноглобулинемии.

Можно считать, что индукция патологических иммуномодуляций в генетически предрасположенном организме под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды – основной механизм развития ВИБ, как и других видов иммунопатологии. Иммуномодуляция, как ответная реакция СИ на воздействие, может быть полезной, реализуясь в резистентность, и вредной, приводящей к ИД. Например, если резистентность к вирусам связана с преобладанием активности Тх1 над Тх2, то снижение их активности под влиянием любого агента приводит к повышению чувствительности к вирусам, регистрируемой как ИД.

Естественные экологические факторы могут действовать как иммуномодулирующие агенты. Средне- и длинноволновая ультрафиолетовая радиация может угнетать ЕК и служит канцерогенным фактором при облучении кожи. Она подавляет способность клеток Лагерганса представлять антиген Тх1 типа (клеточный иммунитет), но не Тх2 типа, ответственным за индукцию синтеза антител, поэтому снижается резистентность к вирусам. После облучения кератиноциты секретируют ФНОα, ИЛ-10, и запускают воспаление.

Иммунотоксичность вредных агентов может проявляться полиморфной симптоматикой типа *синдрома хронической усталости*.

Иммуномодуляции после радиационных воздействий

При острой лучевой болезни (доза >1 Гр) поражается костный мозг, тимус, другие лимфоидные органы, наблюдаются лейко- и лимфопении, угнетение всех показателей иммунитета, развивается комбинированная панлейкоцитопеническая иммунодефицитная болезнь. Причем лейко- и лимфопении сохранились через 4 года и более после аварии на ЧАЭС, и в большей степени сопровождалась недостаточностью Т-, чем В-лимфоцитов, а также киллинга нейтрофилов, другими нарушениями, что зависело от дозы облучения. Дозы облучения 2 Гр вызывают в первые дни поражения В-клеток, а Т-клеток – к 10-м суткам. Среди Т-клеток есть относительно резистентные (8%). Под влиянием изотопов стронция у мышей угнеталась активность интерферонов и ЕК быстрее чем Т- и В-лимфоцитов.

Несмотря на многочисленные исследования у населения, проживающего на загрязненных территориях после аварии на ЧАЭС, не выявлено достоверных сдвигов в составе популяций и субпопуляций лимфоцитов и других показателях СИ I-го уровня оценки иммунного статуса при групповых исследованиях. Однако у некоторых детей мы обнаружили активацию Т-клеток, усиление экспрессии ИЛ-2R. У «ликвидаторов» последствий аварии находили снижение функциональных показателей Т-клеток, ответа на митогены.

Показатели неспецифического иммунитета (лизозим, фагоцитарная активность) снижаются при минимальных поглощенных дозах от 0,15 до 4,25 Зиверта, а устойчивость к инфекции – при 0,4-3,0 Зв. Такие дозы и выше были при радиационных авариях. Высокочувствительны к облучению стволовые клетки костного мозга и В-лимфоциты. 1-5 Зв снижают синтез IgM и IgG, но увеличивают IgE. Чувствительность разных субпопуляций Т-клеток, ЕК, других звеньев СИ к облучению неодинакова, что создает условия для возникновения иммунологического дисбаланса и иммунодефицита (Иммунодефицитные..., 2000). Проявления иммунологической недостаточности в загрязненных районах Брянской области встречалось в 76,8% обследованных (Орадовская И.В., 2000). Хелперская активность снижается при дозе 0,8 Гр, а некоторые цитотоксические клетки чувствительны к 0,1-0,25 Гр. Малые дозы могут стимулировать некоторые субпопуляции клеток СИ.

У населения, подвергшегося воздействию радиации после аварии на ЧАЭС, а также у «ликвидаторов» ее последствий и у проживающих в регионе Семипалатинска после испытания атомных бомб, выявлен целый ряд различных изменений иммунного статуса, которые можно охарактеризовать как стойкие иммуномодуляции, проявляющиеся синдромом общей вариабельной ИДБ:

- снижение бактерицидности кожи, крови, фагоцитарной активности
- снижение уровня Т-лимфоцитов, CD4 Tх (в зависимости от доз облучения), дисбаланс Тх/Тс
- снижение уровня тимулина в крови, увеличение белков острой фазы, трансферрина
- снижение IgG, продукции лейкоцитами интерферона, но увеличение – других цитокинов
- увеличение частоты аутоаллергии и аллергии через 10-15 лет
- увеличение количества Т-лимфоцитов с маркерами активации CD4⁺ HLA-DR⁺, CD5⁺, CD25⁺ Т-лимфоцитов (после низких доз радиации)
- хромосомные аберрации и лейкозы
- увеличение темпов старения

Остается неясным, могут ли вызывать малые дозы облучения такие изменения самостоятельно, или это результат сочетанных воздействий патозкологических и психозмоциональных факторов.

Поражение щитовидной железы изотопами йода – ¹²⁵I, ¹³¹I и облучение хрусталика приводит к образованию аутоантител к их антигенам. У японцев, переживших атомные бомбардировки, выявлены хромосомные и геномные нарушения, развитие анемий, лейкопений и лейкозов.

Диагностика иммунодефицитных болезней

Для выявления иммунодефицитных болезней используется комплекс клинико-лабораторных методов. Он включает анамнез, клиническое обследование по органам и системам, и специальное иммунологическое обследование – оценку иммунного статуса (ИС) (Петров и др., 1987, Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996).

Важное значение имеют отягощенный семейный анамнез - наличие ИДБ у кровных родственников и указания в личном анамнезе на хронические рецидивирующие заболевания инфекционной или инфекционно-аллергической природы, индуцируемые условно-патогенной флорой. Если у родственников имеются первичные тяжелые ИД и случаи смертельных исходов, то показана пренатальная диагностика. Частота первичных иммунодефицитов в популяции составляет менее 1% (0,2-0,9%). Наиболее распространен селективный дефицит IgA - 0,03-0,9% (Петров Р.В., Орадовская И.Д., 1988). Значительно чаще встречаются ВИБ.

Тяжелые первичные ИД манифестируются уже у новорожденных и детей до 1-го года жизни. Однако многие ИД клинически проявляются только после снижения уровня IgG антител, полученных от матери (после 2-4 месяца). Анализируя анамнез, можно заподозрить наличие ИД (табл. 11.7). Для первичных ИД у детей характерны стигмы, т.е. сопутствующие им признаки: врожденные пороки развития (лицо, сердце, аорта) – синдром Ди-Джоржи; артрит, дерматомиозит – X-сцепленная агаммаглобулинемия; атаксия-телеангиоэктазия – синдром Луи-Барра; экзема, тромбоцитопения – синдром Вискотта-Олдрича; альбинизм, гранулы в лейкоцитах при гранулематозной болезни.

Таблица 11.7

Анамнестические признаки иммунодефицитов (Резник И.Б., 1998)

Частые отиты (не менее 6-8 раз в течение одного года)	Необходимость внутривенного введения антибиотиков для купирования инфекции
Несколько подтвержденных синуситов (не менее 4-6 раз в течение одного года)	Не менее двух инфекций, таких как менингит, остиомелит, целлюлит, сепсис
Более двух подтвержденных пневмоний	Отставание грудного ребенка в росте и массе
Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов	Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года
Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес и более)	В семье: наличие первичных иммунодефицитов, факты ранних смертей от тяжелых инфекций или наличие одного из вышеперечисленных симптомов

Аллергические заболевания бывают ассоциированы с селективным дефицитом IgA, синдромом Вискотта-Олдрича, гипер-IgE-синдромом, дефицитом субклассов IgG. Признаки аутоаллергических заболеваний встречаются при дефицитах комплемента (СКВ), синдроме Вискотта-Олдрича, агаммаглобулинемии, ОВИД, недостаточности IgA (анемия, язвенный колит, увекит).

Синдромы аллергии и аутоаллергии нередко встречаются и при ВИБ, и, наоборот, вторичные иммунодефициты могут возникать при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, потому что повышенные реакции на одни антигены часто сопровождаются их угнетением на другие. Так, например, при тяжелом течении атопического дерматита наблюдается иммунодефицитный синдром, сопровождаемый пиодермиями из-за угнетения иммунитетных функций кожи.

Обострения аллергической бронхиальной астмы нередко обусловлены инфекцией (иммунодефицитом). Сахарный диабет I типа – аутоаллергическое заболевание приводит к развитию тяжелого иммунодефицитного синдрома, обусловленного нарушением метаболизма клеток СИ. Все эти примеры указывают на общность патогенетических механизмов нарушений функций СИ при любом виде иммунопатологии.

Клинико-лабораторное обследование больных проводится по общим принципам (осмотр, функциональные, инструментальные, лабораторные и другие методы). Особое внимание обращается на состояние лимфоидных органов и тканей (лимфатические узлы, миндалины, селезенка и др.). Их атрофия или гиперплазия могут указывать на иммунодефицит.

Главным признаком является наличие и клинические особенности течения *инфекционного синдрома* – рецидивов и обострений инфекций любой локализации, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами – вирусами, бактериями, грибами, паразитами.

Клиническими «масками» первичных и вторичных ИДБ являются (Новиков, 1987; Новиков, Новикова, 1996):

1. Острые хронические или рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей и легких (риносинуситы, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии и др.) вирусной и бактериальной этиологии, пневмоцистные пневмонии
2. Очаги инфекции различной локализации (пиодермии, отиты, конъюнктивиты, абсцессы, фурункулез, пиелонефриты, септические гранулемы и др.)
3. Рецидивирующие формы гнойно-воспалительных и гнойно-септических заболеваний без или в сочетании с паразитарными инвазиями
4. Рецидивирующий герпес кожи и слизистых оболочек, вирусный гепатит
5. Хронические гастроэнтеропатии и диареи неясного генеза
6. Длительный субфебрилитет и лихорадка неясного генеза; синдром мальабсорбции некорректируемый диетой
7. Рецидивирующие грибковые поражения слизистых оболочек рта, кишечника, бронхов, легких и др., кожно-слизистый кандидоз
8. Лимфоаденопатии, лимфоадениты, хронические тонзиллиты, гипоплазия лимфатических узлов
9. Тимомегалия; гиперплазия или гипоплазия вилочковой железы у детей
10. Атопический дерматит с пиодермией, рецидивирующие крапивницы и отеки Квинке, респираторные и другие аллергические заболевания, осложненные инфекцией
11. Гепатомегалия, спленомегалия

12. Неадекватные реакции на традиционные методы лечения и профилактику рецидивов заболевания и вакцины (БЦЖ и др.)
13. Признаки повышенной утомляемости, усталости, слабости, нарушение сна
14. Аутоаллергические заболевания, осложненные инфекцией
15. Лимфо- и мислопролиферативные заболевания, злокачественные опухоли

Иммунодефицитная болезнь может проявляться как острый инфекционный процесс, указания на хроническое, рецидивирующее ее течение лишь подчеркивает сохранение ИД как основы ее рецидивов у больных, поступающих на повторный курс лечения.

При ВИБ у взрослых важно определить причины (см. выше), приведшие к их развитию. Это могут быть профессиональные вредности, стрессы, травмы, иммунодепрессивная терапия, синдром переохлаждения, вирусные инфекции.

ВИБ нередко предшествуют: ВИЧ-инфекция; рецидивирующие распространенные герпетическая, цитомегаловирусная, Эпштейн-Барра, коревая, краснушная, гепатотропные и другие вирусные инфекции.

Рекомендуемое обследование больных СИД (с учетом стандартов диагностики, Хаитов Р.М., 2001): клинические анализы крови (4 раза в год); мочи (2 раза), кала (1 раз), белок и белковые фракции (1 раз); группа крови и резус фактор (1 раз); микробиологическое (бактериологическое, микологическое, паразитологическое) исследование содержимого очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам (1); СРБ; маркеры гепатитов В и С, Эпштейн-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса, ВИЧ; RW; маркеры других инфекций (по показаниям ПЦР); тесты ОИС 1-го и по показаниям – II уровня.

Обязательные инструментальные исследования: рентгенография органов грудной полости (2 раза в год), придаточных пазух носа (по показаниям), ФВД, ЭКГ (1 раз/г). *Дополнительные исследования:* компьютерная томография и/или УЗИ органов грудной клетки и брюшной полости, бронхоскопия, другие исследования (по показаниям). *Консультации:* пульмонолога, отоларинголога, окулиста, хирурга и других специалистов (по необходимости).

Клинико-лабораторные признаки ИДБ: 1) снижение числа лейкоцитов всех типов (лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов), иногда лейкоцитоз некоторых из них (эозинофилия, моноцитоз и др.); 2) снижение общего уровня комплемента (С50), гипогаммаглобулинемия при электрофорезе сыворотки крови (менее 10%); 3) уменьшение или отсутствие тени тимуса при рентгенографии у детей; 4) наличие условно-патогенных микроорганизмов в мокроте, на слизистых оболочках, экссудатах, в крови в диагностических титрах; дисбиозы.

При обследовании больных с проявлениями инфекции всегда необходимо микробиологическое изучение состава флоры экссудатов, отделяемого, очагов поражения, посевы крови на стерильность и характеристика гемокультуры.

При бактериальных и туберкулезной инфекциях легких у ВИЧ-инфицированных и других ИД исследуют мазки мокроты после окраски по Циль-Нильсону и делают посевы. Гемокультуры делают при гнойно-септических процессах, выделение возбудителя позволяет оценить чувствительность, назначить соответствующий антибактериальный препарат. Гнойные процессы связаны с наличием стафилококка, стрептококков, синегнойной и кишечной палочки, клебсиеллы, протей, моракселлы, гемофильной палочки и др., которые находят в мазках зева, в слизи, мокроте, моче, кале, в экссудатах гнояников и т.д. Причем, при дефицитах иммуноглобулинов и В-лимфоцитов обычно не находят антител, или выявляют их низкий уровень.

Вирусологическое исследование материала делают на куриных эмбрионах, в культуре клеток, методами ПЦР и ИФА. При ИД часто встречаются герпес-вирусы, цитомегаловирусы, вирусы гепатитов, Эпштейн-Барр, аденовирусы, ретровирусы.

Обнаружение определенных микроорганизмов может указывать на конкретные дефекты системы иммунитета (табл. 11.8).

При ИД повышена восприимчивость к инфекциям, индуцируемым сапрофитными формами микробов и простейшими, которые, как правило, выявляются в очагах поражения и/или крови и секретах.

Для дефектов Т-клеточного иммунитета характерны вирусные инфекции, а дефицит иммуноглобулинов чаще сопровождается бактериальными поражениями и их ассоциациями с вирусами.

Нарушение фагоцитоза осложняется стафилококковыми, грибковыми и другими инфекциями, тогда как для дефицита некоторых компонентов комплемента характерна нейссерияльная инфекция, а его С6-компонента – менингококковая. Поэтому вид выявленного инфекционного агента может указывать на дефектное звено иммунитета.

На основании клинико-лабораторных данных формируют показания к применению иммунологических методов оценки иммунного статуса (ОИС) (Новиков Д.К., 1987; Лебедев К.А., Понякина Н.Д., 1990; Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996).

Связь иммунодефицита с инфицированием микроорганизмами

Бактерии, вирусы	Дефекты
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Str. pneumoniae</i> <i>Staph. aureus</i>	IgA+IgG2 (отиты, хронические бронхиты) Уничтожение бактерий фагоцитами (пневмонии)
<i>Neisseria</i>	То же, а также антитела, С3-компонент комплемента (пидермии)
<i>Salmonella</i> (носительство)	С6-С9-компоненты комплемента (менингиты и др.)
БЦЖ (диссеминация)	IgA (диареи)
<i>Candida albicans</i>	Т-клеточный иммунитет (постпрививочная инфекция)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Т-клеточный иммунитет, фагоцитоз (хронический слизисто-кожный кандидоз)
<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Giardia lamblia</i>	Хронический гранулематоз
Вакцинный полиомиелит <i>Varicella pneumoniae</i>	Клеточный иммунитет
Цитомегаловирус, герпес	Антитела
	То же
	Клеточный иммунитет
	То же

Лабораторная диагностика ИД основывается на определенной последовательности, алгоритме действий, используемых при оценке иммунного статуса. Выявление ИД проводят в двух ситуациях: 1) при скрининге контингентов населения определенных регионов и рабочих коллективов на предмет наличия ИД; 2) при обследовании больных с целью уточнения предварительного диагноза. Для некоторых генетических обусловленных иммунодефицитов возможна пренатальная диагностика на основании ультразвукового обследования (аномалии скелета), хромосомного и биохимического анализов (АДА и другие ферменты) (Gilmour et al., 2001).

Важной проблемой является раннее выявление больных с ИД, для чего необходимы скрининговые обследования взрослого и детского населения (Новиков Д.К., 1987; Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996; Петров Р.В., Орадовская И.В., 1988). Доказательство, т.е. иммунологическое подтверждение у них ИД дают возможность составлять индивидуальные схемы иммунокорректирующей терапии.

При эпидемиологическом изучении коллективов используют специальные анкеты, разработанные Р. В. Петровым и И.В. Орадовской (1987). Патологические синдромы в этих анкетах отражают выделенные нами (Новиков Д. К., 1984, 1987) варианты иммунного статуса. После заполнения карт формируются группы риска развития иммунодефицитных болезней. На втором этапе эти группы, после постановки предварительного диагноза, подвергаются первичному иммунологическому обследованию. При этом применяют комплекс тестов, который определяется вариантом иммунного статуса, выявленным на основании жалоб, данных анамнеза и клинико-лабораторного обследования. При амбулаторном эпидемиологическом обследовании применяют микроварианты соответствующих методов, так как кровь получают из пальца в небольшом количестве. В стационаре при наличии клинических проявлений иммунодефицита обычно применяют расширенный вариант тестов I и II уровня, поэтому используют венозную кровь, количество которой зависит от набора методов (обычно не менее 10 мл).

Иммунологическое обследование различных групп населения и больных на наличие иммунодефицитов следует проводить по схеме (раздел 8).

1. Анамнез и осмотр.
2. Клинико-лабораторное обследование (объем по показаниям). Предварительный диагноз иммунопатологии (вариант иммунного статуса). Рекомендации по набору тестов I или II-го уровня для оценки иммунного статуса.
3. Оценка иммунодефицитного статуса:
 - 3.1. Общий анализ крови; определение соотношения нейтрофилы/лимфоциты/моноциты. СОЭ, СРБ, белковые фракции сыворотки крови (γ -глобулины).
 - 3.2. Определение количества Т-лимфоцитов (процент и абсолютное число) методами с МАТ антителами к CD2, CD3, CD4, CD8, CD25. Отношения Тх/Тс.
 - 3.3. Определение В-лимфоцитов CD19 CD21, CD22, CD72 или Ig⁺B.
 - 3.4. Определение иммуноглобулинов классов G, M, A, E в сыворотке крови и сIgA слюне. Соотношения их количества (G/M/A).
 - 3.5. Поглотительная активность нейтрофилов крови, частиц латекса и/или стафилококков, кандид (ФЧ, ФИ); оценка киллинга кандид, бактерий.
 - 3.6. НСТ-тест.
 - 3.7. Рецепторы (Toll и др.) и гуморальные факторы (лизозим, МСБ и др.) врожденного иммунитета, ЛПС-связывающие рецепторы лейкоцитов.
 - 3.8. Определение ЦИК (ПЭГ-осаждение). Другие тесты по показаниям.

3.9. Антитела против стрептококка, дифтерийного токсина, гемофильной палочки, столбнячного токсина, стафилококка, его токсина и вирусов (кори, гриппа).

3.10. Определение гемолитической активности комплемента (C50) и/или его компонентов.

3.11. Внутрикожные пробы (после забора крови!) с распространенными антигенами (туберкулин, стрептокиназа-стрептодермаза, антигены бактерий и грибов).

3.12. По показаниям—определение ферментов, отсутствующих при первичных ИД (АДА, пуриннуклеозидфосфорилазы, альфафетопротеин при атаксии; гранулы лейкоцитов при гранулематозной болезни).

3.13. Оценка интерферонового статуса: концентрация интерферонов в сыворотке крови; уровень интерферона- α и γ в культуре лимфоцитов крови после стимуляции вирусом болезни Ньюкастла и стафилококковым энтеротоксином соответственно.

3.14. HLA-типирование (при необходимости)

3.15. Выявление цитокинов (по показаниям), в крови методом ИФА и в клетках СИ методами проточной цитометрии.

3.16. Определение общей γ -цепи рецепторов цитокинов при ТКИД методом проточной цитометрии.

Перечень первичных ИДБ, выявляемых посредством тестов I уровня:

X-сцепленная агаммаглобулинемия

Общая переменная иммунологическая недостаточность

Гипер-IgM-синдром

Селективный дефицит IgA

Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Синдром Вискотта-Олдрича

Нейтропения

Дефициты активации комплемента

Дефициты фагоцитоза: поглощения, киллинга, хроническая гранулематозная болезнь.

Значение показателей иммунного статуса (иммунограмм)

Все показатели оцениваются комплексно в связи с анамнезом и клиническими данными больного. Формула крови при ИДБ обычно изменена, а из-за инфекции может быть лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, нейтрофиллез (или нейтропения), моноцитоз, эозинофилия. Количество лимфоцитов увеличено или снижено, причем много крупных (более 10 мкм в диаметре - активированных). Внутрикожные тесты с распространенными антигенами отрицательны (у детей - малозначимо). При многих ИД процентное и абсолютное число Т-лимфоцитов снижено на 15% и более. Небольшое снижение их уровня наблюдается при многих заболеваниях и нормальном иммунном ответе (например, на вакцины) и не указывает на ИД. Соотношение CD4/CD8 уменьшено, пролиферативная, цитотоксическая активность Т-клеток угнетается. Цитокиновая активность может быть сниженной или повышенной. Уровни интерферонов чаще снижаются, но могут повышаться.

При морфологическом изучении биопсий лимфоузлов Т-клеточные ИД характеризуются запустением паракортикальных зон, а В-клеточные (иммуноглобулиновые) - уменьшением числа фолликулов, отсутствием герментативных центров.

Отсутствие γ -глобулиновой фракции при электрофорезе сыворотки крови может указывать на агаммаглобулинемию, а ее уменьшение - на дефицит IgG, т.к. он составляет основную маску иммуноглобулинов (до 85%). При затяжных инфекциях эта фракция, как и уровень IgG, увеличиваются (до 15-20 г/л). При «полных» В-клеточных дефицитах уровень IgG не превышает 2 г/л, а IgA и IgM (у взрослых) не выявляются. Отсутствие одного из иммуноглобулинов при повторном исследовании указывает на его дефицит, тогда обычно увеличен уровень другого - дисиммуноглобулинемия. Артефакты «повышенного» IgM могут наблюдаться при исследовании методом радиальной иммунодиффузии: при наличии в сыворотке мономера IgM, который быстро диффундирует и образует широкое кольцо преципитации. Подобная ситуация с другими Ig может быть при миеломах. Низкие уровни IgG и IgA при нормальном IgM могут быть обусловлены потерей белка через ЖКТ или почки, тогда снижены уровни альбумина и трансферрина. При недостаточности IgA и sIgA белки пищи проникают через ЖКТ и стимулируют синтез IgG-антител. Такие антитела могут преципитировать *in vitro* антисыворотку животных (коз, баранов) против IgA, создавая ложные кольца преципитации IgA. Выявление антител против изоантигенов эритроцитов, а также антигенов вакцин может решить вопрос о состоянии их синтеза. Поглотительная и переваривающая, хемотаксическая и метаболическая (НСТ-тест) активности могут быть компенсаторно повышенными при других ИД в связи с инфекцией. Как правило, выявляются иммунные комплексы.

Оценка общей гемолитической активности комплемента по CH50 позволяет выявить большинство нарушений в этой системе. Однако этот метод не выявляет недостаточность В, D и пропердина - факторов альтернативного пути. При недостаточности C1-C8 уровень CH50 близок к нулю, а C9 - снижен в 2 раза. Снижение уровня CH50 при ВИД зависит от тяжести дефицита. При ангионевротическом отеке содержание C4 и C2 и уровень CH50 снижаются. C4 и C3 можно определять методом радиальной иммунодиффузии. Их одновременное снижение указывает на активацию комплемента иммунными ком-

плексами, а снижение только СЗ – на активацию альтернативного пути. Это важно для диагностики нефрита, вызванного IgG-антителами против СЗ (NeF-нефретический фактор).

В качестве примера обследования населения можно привести данные скрининговых исследований, выполненных В. И. Новиковой (1988).

Среди 20 000 детей в сельской местности на основании данных педиатров и по диагностической анкете выделено 9000 детей до 5-летнего возраста, которые часто болели респираторными, гнойно-септическими и аллергическими заболеваниями (угрожаемые по иммунодефицитному состоянию). Для иммунологического обследования по тестам I уровня (иммунодефицитный вариант иммунного статуса) из 9000 выбрано 288 (3,2%) детей. В состоянии клинического здоровья у них выявлены достоверные изменения в популяциях Т- и В-лимфоцитов и дисбаланс иммуноглобулинов. Количество Т-клеток было снижено (1-я группа $18 \pm 1,4\%$, 2-я – $28 \pm 2,6\%$), уровень В-лимфоцитов был снижен у 30%. У 60% из этих детей определилась диссиммуноглобулинемия типа Gam, у 28% – GMa, у 12% – gMa.

При обследовании детей городского района из 20 000 выявлено 8000 часто болеющих детей в возрасте до 5 лет. Данные, свидетельствующие об иммунодефицитном статусе, имелись у 54 детей (0,67%). Следовательно, в сельском районе чаще встречались дети, имевшие признаки иммунодефицитного состояния. Их показатели: количество Т-лимфоцитов у 17 детей ($34 \pm 0,8\%$); у 12 детей выявлена диссиммуноглобулинемия типа GMa, у остальных – другие изменения.

При дальнейшем клиническом наблюдении оказалось, что у городских детей были такие клинические «маски» иммунодефицита, как лимфоаденопатии (29%), риносинусопатии (40%), неадекватная реакция на иммунизацию и лекарственные препараты (26%), бронхопневмонии (5%). Родителя городских детей, по данным анамнеза, чаще имели хронические очаги инфекции, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и аллергические реакции. При длительном клиническом обследовании сельских детей выяснилось, что преобладающая клиническая «маска» иммунодефицита – хроническая диарея с гипотрофией, гиперплазия вилочковой железы и рецидивирующие гнойно-септические заболевания.

На стационарном этапе больные, поступившие на лечение после эпидемиологического скрининга или направленные обычным путем, обследуются по одинаковым схемам с учетом основного диагноза. Как и в случае эпидемиологического обследования, жалобы больного, анамнез и объективные клинические данные служат исходным направлением иммунологического обследования. Выявляют наличие в анамнезе причин, способных вызвать ИД, связь обострения заболевания с этими причинами (профессиональные иммунодепрессивные агенты, цитостатическая терапия и др.).

Клинические признаки различных ИД:

По клиническим проявлениям можно предположительно судить о наличии того или иного дефекта в системе иммунитета. Это в первую очередь касается первичных ИДБ, сложное дело обстоит со вторичными ИДБ.

Т-клеточные дефициты наиболее часто встречается, когда имеются:

- 1) вирусные инфекции, в том числе после иммунизации, цитомегаловирусная инфекция; герпес, ветряная оспа, гигантоклеточные пневмонии, генерализованная микобактериальная инфекция после вакцинации БЦЖ;
- 2) оральная кандидоз после химиотерапии, антибиотикотерапии (персистирующий более 6 месяцев); кожно-слизистый кандидоз;
- 3) РТПХ с аллопечией, эритродермией после трансплантации костного мозга или переливания крови и взвеси лейкоцитов;
- 4) стигмы - признаки первичных Т-клеточных дефицитов (Ди-Джорджи - аномалии лица, ушных раковин, сердца);
- 5) лимфопения с дефицитом малых (диаметром менее 10 мкм лимфоцитов ($1,5 \times 10^9$ л и меньше);
- 6) СПИД - синдромы, ассоциированные с саркомой Капоши, диареей, инфекцией "оппортунистическими" микроорганизмами.

В-клеточные дефекты (иммуноглобулинов и др.) вероятны при наличии:

- 1) рецидивирующих пиогенных инфекций стафилококками, стрептококками, гемофильной палочкой, сепсис, менингит;
- 2) персистирующей гиперплазии лимфатических узлов кишечника;
- 3) повторных эпизодов гнойно-септических заболеваний, связанных с неспособностью к ответу на бактериальные полисахариды (пневмококковую вакцину и др.).

Дефекты фагоцитов могут быть при:

- 1) рецидивирующих абсцессах (дефект киллинга бактерий)
- 2) локальных бактериальных инфекциях (нарушение хемотаксиса).

Недостаточность комплемента:

- 1) себорейный дерматит бывает при недостаточности С5
- 2) рецидивирующие гнойные инфекции – С3 (другие – см. табл. 11.2)

Наиболее вероятны иммунодефициты в тех случаях, когда имеется сочетание нескольких клинических и лабораторных признаков, особенно, при наблюдении больного в динамике. Доказательством иммунодефицита является выявление стойких нарушений в СИ.

Несомненно, нельзя считать иммунодефицитом многочисленные *транзиторные модуляции* тех или других показателей СИ, которые встречаются при целом ряде заболеваний и воздействий на организм, но по существу отражает нормальную реакцию СИ на раздражитель. Умеренное снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение количества В-лимфоцитов в крови при вакцинации; иммунизации и т.д., всегда сопровождается нормальным иммунным ответом, а после его затихания показатели возвращаются к исходным. Такие изменения поэтому не требуют коррекции.

Различные виды иммунопатологии: аллергические и аутоаллергические заболевания, иммунодефицитные болезни и синдромы, протекающие в виде рецидивов инфекционно-воспалительных процессов, являются следствием стойких иммуномодуляций, возникших под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Такие иммуномодуляции выявлены при обследовании больных с различными заболеваниями (bronхолегочными, аутоаллергическими, хроническими воспалительными и др.). Вне зависимости от конкретного клинического диагноза, а больше в связи с определенной тяжестью болезни, как правило, выявлялись Т-лимфоцитопенический синдром, дисиммуноглобулинемия, экспрессия активированных маркеров Т-субпопуляций, стимуляция или угнетение фагоцитоза и другие изменения иммунного статуса, что в целом отражало синдромы стойкой иммуномодуляции. Естественны попытки, воздействуя на эти иммуномодуляции, купировать патологический процесс (Новиков Д.К., 1987).

Отличить вторичный иммунодефицит от первичного бывает трудно, а иногда невозможно. Дело в том, что первичный иммунодефицит может быть скрытым, без клинических манифестаций, и проявляется только после того или другого провоцирующего воздействия или заболевания. Такие бессимптомные первичные иммунодефициты можно обнаружить у практически здоровых людей (например, дефицит IgA). Доказать вторичный характер иммунодефицита можно лишь в том случае, если ранее у больного имелись нормальные показатели ИС, а воздействие причинного иммунодепрессивного фактора (например, лечение цитостатиками) очевидно.

Следует учесть также, что иммунодефициты могут быть не только общими, но и местными. Более того, местная недостаточность какого-либо фактора иммунитета может встречаться чаще, чем общая.

Для нарушений СИ при вторичных иммунодефицитах и ВИБ характерно не столько избирательное угнетение и даже отсутствие одного из звеньев СИ, свойственное в большей степени первичным иммунодефицитам, сколько стойкий дисбаланс различных факторов и показателей этой системы (сдвиги в соотношении популяций и субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия и др.). Поэтому лабораторная диагностика вторичных иммунодефицитов должна основываться не только на величинах показателей СИ, но и на их соотношениях (Новиков Д.К., 1987, 1996), позволяющих находить диагностические коэффициенты, наиболее характеризующие конкретный вид иммунодефицита.

Лабораторное обследование не всегда позволяет установить точную локализацию иммунного дефекта, т.к. количество тестов весьма ограничено, а дефект может локализоваться в любом гене, участвующем в синтезе молекул, рецепторов, цитокинов СИ. Однако, из-за *необходимости компенсации дефекта, другие показатели СИ изменяются, поэтому часто находят дисбаланс ее показателей, что служит критерием ИД*, а первичная ОВИН или вторичный ОВИД самые распространенные диагнозы. Более того, предлагается (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1999) устанавливать диагноз иммунодефицита только по клиническим данным – наличию хронического воспалительного процесса, в котором участвуют условно-патогенные микроорганизмы.

Диагноз приобретенной ИДБ может быть основным или дополнительным к главному заболеванию. Он формируется на основании:

- этиологии
- преобладающего клинического синдрома
- выявленного дефекта в СИ

Примеры иммунологического диагноза ВИБ:

1) (Диагноз основного заболевания, например, СКВ). Общий лимфоцитопенический синдром средней тяжести.

2) Посттонзиллоэктомический синдром с клиникой бактериального (стафило-протейного) хронического фаринголарингита средней тяжести (обострение или ремиссия).

3) Постгриппозный Т-лимфоцитопенический синдром средней тяжести, хронический астматический, псевдоаллергический бронхит легкое персистирующее течение.

4) Т-лимфоцитопенический синдром вирусного (неясного) генеза с клиникой рецидивирующего ринофарингита средней тяжести.

5) Пангипогаммаглобулинемия нефротического генеза с клиникой хронического пиелонефрита средней тяжести.

6) Профессиональный дефицит секреторного IgA с клиникой хронического бактериально-грибкового (стафилококко-пневмококко-кандидозного) гнойно-обструктивного бронхита тяжелого течения.

7) С-гиповитаминозный дефицит переваривающей активности нейтрофилов с клиникой генерализованного фурункулеза и стоматита средней тяжести.

8) Дефицит хемотаксической активности нейтрофилов с клиникой абсцедирующей пневмонии, тяжелое течение.

9) Общий переменный иммунодефицит с клиникой хронического гнойного бронхита, риносинусита и отита.

Лечение иммунодефицитных болезней

Лечение первичных тяжелых ИД и синдромов после уточнения диагноза должно проводиться в специализированных центрах (НИИ детской гематологии, Институт иммунологии и др.). Предложены стандарты их лечения (Хаитов Р.М., 2001) с учетом механизмов развития.

Необходимо соблюдать общие принципы лечения ИДБ и обосновать адекватную терапию. Последовательность лечебных мероприятий базируется на следующих этапах (рис. 11.5):

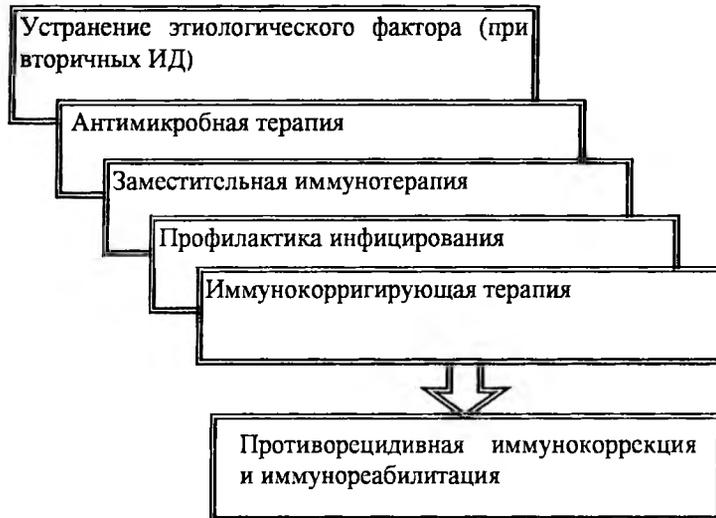


Рис. 11.5. Этапы лечения и иммунореабилитации больных ИДБ

Терапия больных с иммунодефицитными болезнями включает:

- 1) устранение симптомов клинических синдромов, в том числе инфекционных;
- 2) коррекцию самого иммунодефицита;
- 3) профилактику рецидивов и осложнений иммунодефицита.

Естественно, что каждое из этих направлений требует своих методов и подходов. Поэтому схемы лечения ИДБ - это комплекс медикаментозных и немедикаментозных мероприятий.

Продолжительность стационарного лечения зависит от характера и тяжести болезни и составляет от 3 нед до 2-х мес.

Цели и результаты лечения:

- ликвидация острых клинических синдромов и их осложнений
- достижение клинической ремиссии
- профилактика рецидивов

Профилактика инфицирования больных

Для уменьшения контактов больного с микроорганизмами применяют различные способы изоляции.

Известны простые и технически сложные методы профилактической изоляции. К первым относятся: выделение отдельной палаты с санитарным узлом (бокса) для больного; использование персоналом сменяемых халатов, масок, перчаток, тщательного мытья рук; больным запрещают сырые фрукты, овощи, молочные продукты – возможные источники грамотрицательных бактерий. Более сложные технологии направлены на очистку воздуха окружающего больного. Используются изоляторы с постоянным положительным давлением воздуха; палатки из пластических материалов, в которых воздух очищается специальными установками; ламинарные установки, которые обеспечивают направленное движение очищенного воздуха.

Система многолетней изоляции была апробирована при уходе за американским мальчиком Дэвидом, страдавшим тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Ребенок был рожден в стерильных

условиях путем кесарева сечения и сразу же помещен в стерильный изолятор, в котором он прожил 12 лет. Однако, даже в условиях гнотобиологического содержания Дэвида была обнаружена колонизация его покровов и стен изолятора некоторыми сапрофитами (Celine Queite J. et al, 1982).

Исследования тяжелых онкологических больных с ИД не выявили существенных преимуществ строгой изоляции в предупреждении инфекционных осложнений по сравнению с простой изоляцией, потому что в этиологии инфекций у них основная роль принадлежит аутофлоре. Поэтому внешнюю изоляцию, как правило, сочетают с деконтаминацией кишечника и покровов антибиотиками и антисептическими средствами, что особенно важно в период до и после трансплантации костного мозга. Важно отметить, что любой способ деконтаминации оказывается неэффективным против эндогенных вирусов герпеса, цитомегалии и других, которые часто становятся причиной гибели больных.

Гнотобиологическое содержание при первичных ИД применяется, главным образом, у больных с тяжелыми комбинированными ИД, реже - у больных с синдромом Вискотта-Олдрича и хронической гранулематозной болезнью, если больным не пересаживают костный мозг. Для большинства больных с первичными ИД, трансплантация костного мозга не показана, поэтому используют простые формы защиты.

Больные с первичными ИД нуждаются в особом домашнем режиме. Детям с тяжелыми ИД и высокой инфекционной заболеваемостью показано домашнее воспитание и обучение. В зависимости от формы ИД вопрос о степени профилактической изоляции решается индивидуально. Во всех случаях целесообразно предоставление больному отдельной комнаты, исключение его контактов с инфекционными больными.

Устранение этиологического фактора. Это касается прежде всего вторичных ИДБ, когда присутствует известная их причина – иммунодепрессивные воздействия, профессиональные агенты и др., которые необходимо устранить.

Терапия инфекционных осложнений

Так как ИД проявляются инфекционными осложнениями, то противомикробная терапия занимает ключевое место в их лечении. Выбор препаратов зависит от вида микрофлоры и особенностей ИД. Однако часто необходима комплексная терапия из-за наличия ассоциаций микроорганизмов.

Антимикробные средства не только уменьшают дозу инфектов, но и, разрушая их, создают «аутовакцины», стимулирующие СИ. Противовирусные препараты, препятствующие репликации вирусов, освобождают их нуклеиновые кислоты для индукции интерферонов, а капсидные белки для активации антителогенеза.

Антибактериальные препараты, разрушая бактерии, освобождают структуры, распознаваемые клетками и гуморальными факторами врожденного иммунитета: липополисахариды, пептидогликаны и другие, которые активируют СИ, формирование адаптивного иммунитета. Особенно эффективны препараты, которые не только не угнетают, но сами стимулируют развитие иммунитета.

Антибактериальная терапия. При среднетяжелых ИД бактериальные инфекции часто рецидивируют. Лечение включает основной курс и поддерживающую терапию. Используются все принципы современной рациональной антибактериальной терапии. Однако длительность ее превышает в 2-3 раза период лечения обычных больных. Применяются высокие дозы антибиотиков широкого спектра действия, их комбинации, длительные курсы каждого препарата (до 10-14 дней при его эффективности). Купирование обострений бактериальных инфекций достигается, как правило, последовательным проведением 2-3 и более курсов антибиотиков, общей продолжительностью не менее 4-5 недель. Продолжительность лечения одним препаратом составляет от 10 до 21 дня. Эмпирическая антибактериальная терапия назначается, когда неизвестна причина лихорадки, но предполагаются грамотрицательные бактерии. Часто используют цефалоспорины (100 мг/кг/сутки) с аминогликозидами (в максимальной дозе). Больным с синдромом Вискотта-Олдрича их вводят внутривенно через катетер, так как при в/м введении возникают гематомы.

Вне обострения поддерживающую терапию проводят триметопримом-сульфаметоксазолом (5 мг/кг/сутки). При лечении пневмоний и других инфекций применяют ступенчатый принцип: вначале вводят антибиотики в/венно (2-3 дня), а после клинико-лабораторного улучшения перорально (5-8 дней). Используют цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, офлоксацин, цефуроксим в виде монотерапии в комбинации с макролидами и фторхинолонами. Макролиды не угнетают костный мозг, хорошо проникают в ткани. Критериями перехода на пероральный прием антибиотиков при пневмониях служат: уменьшение кашля, респираторных симптомов, нормализация температуры, количества лейкоцитов в крови, отсутствие признаков деструкции и поражений различных органов и систем, генерализации процесса.

При пневмониях на фоне нейтропении (золотистый стафилококк, кишечная палочка, псевдомонады, грибы) показаны мезлоциллин или ванкомицин на период нейтропении. В случае отсутствия эффекта в течение 24-48 час целесообразно применение амфотерицина В и эритромицина.

При тяжелых инфекциях (сепсис, перитонит и др.) на начальном этапе лечения применяют эмпирическое антибактериальные препараты с широким спектром действия: цефалоспорины III поколения (цефадизим и др.), фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) и карбапенемовые антибиотики – меропенем и имипенем, особенно при вероятности анаэробной инфекции. Обычно начинают с монотерапии (меропенем 1 г 3 раза в сутки внутривенно) при нормализации температуры через 48-72 часа лечение продолжают. Если обнаружена *P. aeruginosa*, то добавляют амикацин или цiproфлоксацин или другой препарат согласно чувствительности выделенных бактерий. При отсутствии эффекта в первые 72 часа дополнительно назначают в/венно ванкомицин. Обычные комбинации – два бактерицидных или два бактериостатических антибиотика.

Схемы лечения определяются индивидуально для каждого больного: при непрерывно рецидивирующих бактериальных процессах больные нуждаются в длительной, иногда многолетней и даже пожизненной антибактериальной терапии прерывистыми или непрерывно повторяемыми курсами.

Антибактериальная терапия при ИД применяется не только с лечебной, но и с профилактической целью. Так, больным с гуморальными и комбинированными иммунодефицитами, находящимися на регулярной заместительной терапии иммуноглобулинами, могут проводиться короткие курсы антибиотиков в промежутках между введениями Ig-препаратов. Таким путем более успешно предупреждаются инфекционные обострения и повышается эффективность самой заместительной терапии. При хронической гранулематозной болезни, постоянная профилактическая антибиотикотерапия считается основным средством предупреждения развития опасных для жизни инфекционных осложнений.

Антибиотики восполняют дефект киллинга микроорганизмов фагоцитами. С учетом патогенеза иммунного дефекта при хронической гранулематозной болезни рекомендуется использовать бактерицидные препараты, проникающие внутриклеточно (аминогликозиды, рифампицин, триметроприм-сульфаметоксазол).

Роль антибактериальной терапии в последнее время возрастает в связи с появлением новых поколений антибиотиков, обладающих помимо бактериостатических и бактерицидных эффектов, прямым иммуностимулирующим действием. Назначение таких препаратов определяется видом дефекта, который они параллельно могут восполнить. По показаниям и чувствительности микрофлоры очагов инфекции применяют: цефалоспорины (ципрофлоксацин, цефтазидим), цефотаксим (клафоран), цефлор, цефтриаксон (роцефин), в возрастных дозах – от 2 до 4 недель; аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин в течение 2-4 недель); пенициллины (ампиокс, амоксициллин, амоксиклав), импенем + тиенам (15 мг/кг 4 раза в сутки 2-3 нед); сульфаниламиды (триметроприм-сульфаметоксазол – в возрасте 6 нед – 6 мес по 120 мг 2 раза в сутки, 6 мес – 5 лет – 240 мг 2 раза в сутки, 6-12 лет – 480 мг; бактрим, сектрим) в течение 3 нед – 2 мес. При гнойных полостных процессах (синуситах, бронхитах) – промывание, лаваж бронхов, муколитики; при кожных поражениях – антибактериальные мази, обработка антисептическими растворами.

Противогрибковая терапия. Противогрибковые препараты у больных с ИД применяют с лечебной и профилактической целью (Сергеев Ю.В. и др., 2003). Больные с различными формами ИД неодинаково чувствительны к грибковой инфекции. У больных с гуморальными и многими комбинированными дефектами грибковая инфекция встречается не часто, поэтому противогрибковые препараты (нистатин, леворин, дифлюкан, клотримазол) применяются в профилактических дозировках при повторных курсах антибиотиков.

Ведущее значение противогрибковая терапия приобретает при лечении генерализованных форм грибковой инфекции. Основную проблему представляет инфекция кандидами при таких ИД как хронический кожно-слизистый кандидоз, синдром Ди Джорджи, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность. У таких больных могут быть поражения кожи и слизистых оболочек грибами *Candida* и *Aspergillus*, но возможны и тяжелые инфекции, особенно при СПИД и раке высокопатогенными *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*; редко встречаются феогифомикозы (*Currelaria spp.*, *Alternaria spp.* и др.), зигомикозы (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*), гиалогифомикозы (*Fusarium spp.* и др.) в связи с эндогенной колонизацией. У этих больных даже непатогенные дрожжи могут вызывать летальные инфекции.

Длительное время основным противогрибковым препаратом при распространенном кандидозе являлся амфотерицин В. Преимуществом этого препарата является его высокая эффективность и возможность внутривенного и эндолумбального введения, что бывает необходимо при висцеральных кандидозах или кандидозном менингите. Однако препарат токсичен, что ограничивает его применение наиболее тяжелыми микозами (при инфекции аспергиллами по 1 мг/кг/сутки 6 мес). Менее токсична его липосомальная форма – амбизом (3-5 мг/кг). Неопасные для жизни поверхностные кандидоз-инфекции, в частности кожно-слизистый кандидоз, эффективно устраняются препаратами имидазольной группы. Кетоконазол (низорал, орунгал) в дозе 200-400 мг в сутки приводит к очищению слизистых от налетов молочницы в течение 24-72 часов. Устранение кожных повреждений требует 2-9 недели. Энтеральное лечение целесообразно сочетать с местным применением противогрибковых мазей и жидкостей. Несмотря на хороший эффект, наблюдаемый на протяжении всего курса лечения и в ближайшее после его завершения сроки, отмена препарата приводит к постепенным рецидивам грибковых поражений. Поэтому схемы лечения больных хроническим кандидозом индивидуальны. Малая токсичность дифлюка-

на и хорошая переносимость больными позволяет проводить длительное лечение даже у маленьких детей.

Больные хроническим кожно-слизистым кандидозом могут страдать также рецидивирующими и хроническими бактериальными инфекциями. Санация бактериальных очагов достигается с помощью рациональной антибактериальной терапии на фоне постоянного приема противогрибковых препаратов. Для профилактики пневмоцистной пневмонии применяют флуконазол или интраназол (5-10 мг/кг/сутки). Для профилактики пневмоцистных пневмоний при ВИЧ-инфекции, а также для лечения используют пентамидин (аэрозоли и в/венно), а при его непереносимости – дапсон. Однако, если на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия фебрилитет сохраняется 5-7 дней, а грибы не удастся выделить, рекомендуется амфотерицин в дозе 0,5-0,6 мг/кг/сутки.

Противовирусная терапия. Она показана при Т-клеточных и интерфероновых ИД. Профилактика некоторых вирусных инфекций достигается благодаря вакцинации при сохранении у больного синтеза антител. Их дефицит сопровождается вирусными энцефалитами и менингитами, ЕСНО – вирусными инфекциями.

При лечении вирусных респираторных инфекций у больных с ИД используются все общепринятые средства, а также дополнительные лечебные или профилактические меры, предупреждающие развитие осложнений с учетом конкретного дефекта иммунитета (антибиотики, в/в переливание плазмы или введение гамма-глобулина).

Эффективным средством терапии острых герпетических инфекций (генитальных, проктитов, пневмоний) является препарат ацикловир (зовиракс) (400 мг внутрь через 8 час, противорецидивно – 200-400 мг через 12 час), действие которого основано на блокировании специфических ферментов вируса, при герпесе и ЦМВ используют также фоскарнет (60 мг/кг в/в каждые 8 час), ганцикловир по 5 мг/кг в/в через 12 час, затем фамцикловир (250 мг внутрь через 8 час). При тяжелой герпес-zoster инфекции – ацикловир по 10 мг/кг в/в через каждые 8 час 7-14 суток; в легких случаях – по 800 мг внутрь через 4 часа, или фамцикловир по 500 мг внутрь через 8 час; или валацикловир по 1 г внутрь через 8 час.

По показаниям назначают препараты интерферонов в различных дозировках в зависимости от вида иммунного дефекта. Противовирусным действием обладает изопринозин.

Линкомицин, трентал подавляют многие вирусы (герпес 1 типа, энцефаломиелита и др.).

Противопаразитарная терапия. В лечении паразитарных инфекций у больных с недостаточностью иммунитета используют общепринятые препараты и дозировки.

Токсоплазмоз – нередкий спутник ВИБ, особенно ВИЧ-инфекции. Так как *Toxoplasma gondii* внутриклеточный паразит, то применяют пириметамин (100 мг внутрь в 1-е сутки, затем 75 мг) и сульфадиазин (25 мг/кг через 6 час), клиндамицин (600 мг внутрь через 6 час) эффективные при этой инфекции.

Лечение и профилактика иммуноглобулинами

При агаммаглобулинемии, дефицитах антител и вторичных гипогаммаглобулинемиях применение препаратов плазмы крови и внутривенных иммуноглобулинов является ведущим методом лечения и профилактики инфекций.

При недостаточности иммуноглобулинов (Ig) (агаммаглобулинемия) Ig вводят в/венно в режиме насыщения по 400-800 мг/кг массы. Октагам по 400-800 мг/кг одномоментно, курс: одно введение (200 мг/кг) с интервалом 3-4 недели. Пентаглобин новорожденным по 5 мг/кг ежедневно 3 дня (1,7 мл/кг/час), взрослым – 0,4 мл/кг/час и до 15 мл/кг/час 3 суток (Шедель, 1996). Нижнегородский Ig вводят по 25-50 мл в течение 3-5 дней.

Нативную свежемороженную плазму применяют по 10-40 мл/кг. Курс 1000-2400 мл 2 раза в неделю.

Для профилактики инфекции уровни Ig при ИД должны поддерживаться не ниже 4-6 г/л (200-800 мг/кг/месяц октагама). Нативную плазму с этой же целью вводят 1 раз в месяц по 15-20 мл/кг.

Профилактическая иммунизация

Согласно меморандуму ВОЗ (1995) живые вакцины не должны вводиться в тяжелых случаях недостаточности иммунитета:

- при комбинированных ИД и агаммаглобулинемии
- при приобретенных ИД в связи с лимфомами, лимфогранулематозом, лейкозами и другими онкозаболеваниями системы иммунитета
- при лечении иммунодепрессантами и лучевой терапией

Большинство профилактических прививок проводится в первые полтора года жизни и дети с первичными ИД оказываются привитыми до того, как им устанавливается иммунологический диагноз (Медуницын Н.В., 1999). Ретроспективный анализ показывает, что в большинстве случаев дети с ИД переносят иммунизацию без осложнений. Лишь при тяжелых комбинированных иммунодефицитах, хронической гранулематозной болезни и у отдельных больных с агаммаглобулинемией и общей вариабельной гипогаммаглобулинемией могут возникать прививочные инфекции, вызванные живыми аттс-

нуированными вирусными или бактериальными вакцинами (Медуницын Н.В., 1997; Семенов Б.Ф., 2002). Наиболее известны генерализованная БЦЖ-инфекция у больных хронической гранулематозной болезнью и тяжелым комбинированным ИД; паралитический полиомиелит у больных агаммаглобулинемией. Эффективность вакцинации у детей с ИД невысока: при недостаточности иммуноглобулинов и гипер-IgE-синдроме из-за количественного дефицита антител, а при комбинированных дефектах – вследствие неспособности к выработке антител на антигены. Но иммунизация анатоксинами безопасна.

Местная терапия в очаге поражения зависит от его вида: при проявлениях аллергии – кортикостероидные мази (элоком, адвантан, преднизолоновая и др.), при сопутствующей инфекции – тридерм и др.

Кроме того, в зависимости от вида и тяжести ИД применяются дополнительные методы лечения.

Реконструктивная иммунотерапия

Для восстановления СИ у больных с генетическими дефектами необходимы трансплантация жизнеспособных стволовых клеток СИ донора или генная терапия.

Материалом для трансплантации могут служить полипотентные гемопоэтические стволовые клетки крови, костного мозга или эмбриональной печени, фетальный тимус или культивируемый тимический эпителий. Пересадка органов СИ (тимуса и др.) применяется редко.

Генная терапия осуществляется путем переноса нормального гена с помощью вектора в клетки больного.

Использование генетически модифицированных стволовых клеток для генной терапии. У больных X-сцепленным тяжелым комбинированным иммунодефицитом отсутствует ген, ответственный за синтез общей γ -субъединицы интерлейкин-2 рецептора (IL-2R γ) [61]. Интерлейкин-2 необходим для образования зрелых Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров (см. рис. 1). В результате отсутствия IL-2R γ не воспринимается сигнал-команда интерлейкина-2 этими клетками и по причине отсутствия зрелых лимфоцитов у таких больных постоянные тяжелые инфекции, которые вызываются даже сапрофитами, часто приводящие к гибели ребенка.

Для лечения этих детей французские иммунологи использовали генетически модифицированные стволовые клетки. Для этого выделенные из организма больного стволовые клетки культивировали с дефектным ретровирусным вектором на основе вирусов мышинной лейкемии Молони, который содержал встроенный человеческий ген IL2R γ . Затем выделяли те стволовые клетки, в которые проник ретровирусный вектор с геном IL2R γ . Эти стволовые клетки вводили обратно больному ребенку, который полностью излечивался от болезни. Но у 1 из 10 детей, пролеченных таким методом, развивался острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз [62, 64]. Эта проблема обусловлена тем, что пока не удастся точно запрограммировать место встраивания вносимого гена в геном больного. Исходно в геноме человека имеются онкогены, которые обеспечивают быстрый рост клеток в эмбриональный период развития.

Трансплантация костного мозга больным с первичными ИДБ. Костный мозг содержит полипотентные гемопоэтические стволовые клетки, способные к дифференцировке в эритроидную, миелоидную и мегакариоцитарную линии клеток. Путем трансплантации костного мозга излечены десятки больных с ранее неизбежно фатальными ИД: синдром Вискотта-Олдрича; тяжелая дисфункция нейтрофилов; хроническая гранулематозная болезнь детского возраста; тяжелый агранулоцитоз (болезнь Костманна); иммунодефицит с нейтропенией и хряще-волосистой гипоплазией; младенческий остеопетроз (мраморная болезнь); остеопетроз с поздним началом; идиопатическая и иммунная пластические анемии.

Следует отметить, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не показана при ИД, в основе которых лежит дефектное кроветворное микроокружение у реципиента или дефект регуляторных механизмов пролиферации, дифференцировки и созревания лимфоидной линии клеток (например, при наличии патологических клеток-супрессоров или ингибирующих сывороточных факторов), а также при инфекциях СИ (СПИД).

Наилучшие результаты были получены при использовании в качестве донора костного мозга HLA-идентичного сибса или другого родственного донора. Использование HLA-гаплоидентичного родителя или HLA-фенотипически идентичного неродственного донора без истощения от Т-клеток сопровождается очень высокой частотой летальной реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Достаточно высока эффективность использования истощенного от Т-клеток HLA-гаплоидентичного костного мозга, но у значительной части больных происходит восстановление лишь клеточного иммунитета и для выживания им необходима постоянная заместительная терапия иммуноглобулинами. Идентичность по HLA-молекулам необходима и потому, что Т-лимфоциты распознают чужеродные пептиды-антигены лишь в комплексе со «своими» HLA-молекулами, после чего запускается нормальный иммунный ответ и синтез антител.

В случаях неполной HLA-идентичности донора и реципиента на успех использования цельного костного мозга можно рассчитывать только при идентичности HLA-D локусов донора и реципиента, что можно выявить по отрицательным результатам смешанной культуры лимфоцитов. Отсутствие по-

ловых различий между донором и реципиентом, а также молодой возраст реципиента улучшают прогноз трансплантации костного мозга. Обязательным моментом проведения трансплантации костного мозга больным с первичными ИД является претрансплантационная деконтаминация и строгая безмикробная изоляция реципиента в посттрансплантационном периоде. Сроки изоляции при тяжелых комбинированных ИД от нескольких недель до нескольких месяцев.

Наиболее частой причиной неудачной пересадки костного мозга больным с первичными ИД является развитие острой или хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) или отторжение трансплантата. Развитие РТПХ несколько чаще наблюдается при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности; отторжение трансплантата более характерно для синдрома Вискотта-Олдрича и хронической гранулематозной болезни. Если тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, как правило, не требует проведения претрансплантационной иммуносупрессии, то в случае хронической гранулематозной болезни и синдрома Вискотта-Олдрича она обязательна и достигается химио- (циклоsporин А, циклофосфан) или лучевой терапией. При синдроме Вискотта-Олдрича также необходима претрансплантационная миелоабляция (например, с помощью бисульфана) для обеспечения зон дифференцировки пересаженных гемопоэтических стволовых клеток не только в направлении миелоидных (лимфоидных) элементов, но и по линии мегакариоцитарного роста.

Трансплантация тимуса и культивируемого тимического эпителия. Изолированная пересадка эмбрионального тимуса была наиболее эффективна при синдроме Ди-Джорджи и вызывала у больных восстановление способности отторгать кожный лоскут, реагировать в кожных тестах гиперчувствительности замедленного типа и отвечать пролиферацией лимфоцитов реципиента на ФГА (Петров Р.В., Лопухин, 1974). Восстановление Т-клеточного иммунитета обычно наблюдалось в течение первого месяца после трансплантации, хотя у некоторых больных только через 4-7 месяцев. Существенно, что ни у одного больного с синдромом Ди-Джорджи после трансплантации постнатального тимуса не наблюдалось признаков химеризма или РТПХ.

Для трансплантации обычно используют тимус 10-16 недель гестации. Тимус, взятый от эмбрионов старше 12 недель гестации перед трансплантацией следует облучить для элиминации посттимических лимфоцитов, способных вызывать у реципиента РТПХ.

Иммунологического улучшения удалось добиться у группы детей, больных комбинированной иммунной недостаточностью с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар), которым трансплантировали единый комплекс тимус-грудина от мертворожденных детей. Однако катамнестические наблюдения показали, что в большинстве случаев эффект оказался временным или частичным.

Другим способом восстановления иммунокомпетентности является пересадка длительно культивируемого тимического эпителия. Из постнатального тимуса изготавливают 500-600 эксплантатов размером около 1 мм³ каждый и культивируют в среде Hams-F10 с добавлением 30% эмбриональной сыворотки крови FCS. Эти условия обеспечивают гибель тимоцитов при поддержании выживаемости эпителиальных клеток. После 14-21 дня культивирования эксплантаты исследуют микроскопически для подтверждения элиминации тимоцитов и вводят подкожно, внутривенно, либо подсаживают хирургически под фасцию бедра. Описаны единичные случаи эффективного применения трансплантации эмбрионального тимуса больным с синдромом диссеминированного кандидоза кожи и слизистых. Иммунокорректирующий эффект в ряде случаев повышался при одновременном применении фактора переноса.

В последние годы в связи с производством препаратов тимических гормонов, частично эффективных при синдроме Ди-Джорджи, а также нередко спонтанным (частичным или полным) восстановлением клеточного иммунитета у значительной части больных синдромом Ди-Джорджи, трансплантация тимуса используется редко.

Применение иммуномодуляторов при первичных иммунодефицитах

При большинстве среднетяжелых и тяжелых первичных ИД иммуномодуляторы не эффективны и необходима пересадка костного мозга или заместительная терапия иммуноглобулинами. Однако в некоторых случаях они могут быть полезны как средства, усиливающие компенсаторные возможности СИ (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 2000).

При первичной общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) с преимущественным нарушением гуморального звена иммунитета в комплексе лечения был испытан полиоксидоний по 12 мг в/м ежедневно №10 и в дальнейшем по 6 мг 2 раза в неделю в течение 1-3 мес (Латышева Т.В., 2000). На этом фоне удалось уменьшить антибактериальную терапию, получить более длительную ремиссию. Отмечено увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, фагоцитоза.

Миелопид получали 10 больных агаммаглобулинемией в дозе 3 мл подкожно, на курс 6 инъекций при обострении воспаления в бронхолегочной системе на фоне антибактериальной и заместительной терапии Ig. Препарат ускорял ликвидацию воспаления и удлинял период ремиссии (Латышева Т.В., 2002).

Особенности лечения вторичных иммунодефицитных болезней

Лечение ИДБ зависит от клинических и патогенетических особенностей и включает: 1) устранение причин, их вызвавших; 2) антибактериальную терапию (по показаниям); 3) иммунокорригирующую терапию; 4) традиционные методы терапии клинических синдромов.

Ориентирами лечения могут служить соответствующие протоколы.

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ВИБ (Новиков Д.К. и др., 2002):

- I. **Этап иммунокорригирующей терапии (острый период)**
 1. Вирусиндуцированные Т-клеточные ИД
 - Противовирусные препараты (ацикловир)
 - Интерфероны (α , γ , лейкоинтерферон)
 - Т-миметики (тактивин, тималин и др.)
 - Т-цитокины (ИЛ-2-ронколейкин и др.)
 2. В-клеточные, ассоциированные с бактериальными инфекциями ИД
 - Антибактериальные (противогрибковые) препараты
 - Иммуноглобулины (антитела) при тяжелом течении внутривенно
 - В-миметики (миелопид и др.)
 - Иммунокорректоры широкого спектра, комплекс цитокинов
 3. Фагоцитарные
 - Антибактериальные (противогрибковые препараты)
 - Иммуностимуляторы широкого спектра, цитокины
 - Интерфероны
 - Витамины (С и др.), микроэлементы
- II. **Этап противорецидивной иммунореабилитации (при ремиссии)**
 1. Адаптогены (женьшень, элеутерококк и др.)
 2. Иммуностимуляторы растительного происхождения (иммунофан и др.)
 3. Санаторно-курортное лечение
 4. Физиотерапия (КВЧ, ультразвук и др.)
 5. Иммуностимулирующие вакцины широкого спектра (ликопид, рибомунил, ВП-4, стафилококковый анатоксин)

Вид иммунокоррекции (общая и местная) и ее конкретный метод (физический, химический, биологический) определяется природой дефицита и его принадлежностью к тому или другому варианту по нарушению ИС, а в целом – диагнозом ВИБ (рис. 11.6).



Рис. 11.6. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации при иммунодефицитных болезнях

Наиболее эффективно лечение начальных форм иммунодефицитов, для чего необходима ранняя диагностика нарушений в СИ.

Антибактериальная терапия необходима при наличии явных очагов инфекции. Причем в ряде случаев предпочтительно местное лечение (тонзиллогенной и др. инфекции), ингаляционная терапия. При затихании острых явлений и в период ремиссии при отсутствии гнойных очагов применяют неспецифическую активную и пассивную ИТ. Среди средств иммуномодулирующей терапии показаны препараты из органов иммунитета (тактивин, тималин, миелопид и др.). Широко применяются иммуномодуляторы, в том числе *физические факторы*. Последние полезны при затяжных и хронических процессах. Они стимулируют СИ, в том числе факторы местного иммунитета и предпочтительны при наличии лекарственной аллергии. Средства пассивной или заместительной терапии - иммуноглобулины, используют по показаниям.

Для *активной неспецифической и полуспецифической* терапии используют условно-патогенные микроорганизмы в виде гетеровакцин, состоящих из микробов, колонизирующих дыхательные пути (препараты типа рибомунилы), или используют иммуностимуляторы (ликопид, полиоксидоний). Выбор средств определяется вариантом иммунодефицита, нарушением его определенных звеньев (Ширинский В.С., 2000).

Основным показанием для назначения иммуномодуляторов служит наличие ИДБ, диагноз которой устанавливают по клиническим и лабораторным данным. Исходно выделяют (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Гестамов Х.И., 1995) 3 группы людей: 1) лица (больные), имеющие клинические признаки нарушений иммунитета в сочетании с изменениями его параметров, выявленных иммунологическими методами; 2) лица (больные), имеющие только клинические признаки нарушений иммунитета (без лабораторных данных); 3) лица с отклонениями показателей СИ, но клинически здоровые. Иммуномодуляторы рекомендуется назначать только больным. Корректировать изменения (вероятно, компенсаторные) иммунного статуса у клинически здоровых лиц не рекомендуется (Манько В.М. и др., 2002).

Сочетание *местной и общей* иммунокорректирующей терапии позволяет достичь наибольшего клинического эффекта. *Комбинированная иммунокоррекция* может включать совокупность 3-4 средств и способов различного воздействия, преимущественно влияющих на разные звенья иммунитета. Так, например, нами (Новиков Д.К., 1987) предложено сочетать левамизол, димексид и гепарин при иммунодефицитах с клиникой гнойно-воспалительных заболеваний, так как димексид нивелировал отрицательный эффект левамизола на нейтрофилы, а гепарин, введенный внутривенно, усиливал лимфопоз. Введение 30% раствора димексида мы осуществляли электрофорезом по общей методике до 7 дня послеоперационного периода, а затем димексид вводили местно в область санированного очага до выписки больного из стационара. Левамизол назначали по 25-50 мг через день в течение 15 дней. Положительная иммунологическая динамика сочеталась с благоприятным клиническим течением заболевания. Число послеоперационных нагноений раны снижалось: 2 - в опытной группе и 20 - в контрольной из 40 обследованных в каждой. Отдельные результаты (срок наблюдения 2 года) показали, что применение иммунокорректирующей терапии снижает число рецидивов. Так, из 30 больных, прошедших курс ИТ, рецидивы возникли у 3, а в контрольной группе у 12 из 40 обследованных. Клиническая эффективность проводимой иммунокоррекции подтверждалась также позитивными иммунологическими сдвигами - восстановлением субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов и нейтрофилов до уровня показателей доноров. Однако не было отмечено полной нормализации В-лимфоцитов, несущих IgM, IgG, IgA (Булавкин В.П. и др., 1986). Вместо левамизола можно использовать тактивин, полиоксидоний и другие иммуномодуляторы. При наличии бактериальной инфекции их следует комбинировать с антибактериальными препаратами, тоже усиливающими иммунные реакции. Нами (Новикова В.И., 1988) такие эффекты обнаружены у метронидазола, который стимулирует синтез антител, фагоцитоз, интерфероны.

При тяжелом и среднетяжелом хроническом рецидивирующем фурункулезе с нарушением клеточного фагоцитарного звеньев иммунитета у 12% больных получена стойкая ремиссия при использовании полиоксидония, 25% - ликопада, 50% - миелопида. Одновременно улучшались показатели иммунного статуса (Латышева Т.В., 2002).

При ВИБ, наблюдаемых на фоне ХНЗЛ, апробированы почти все иммуномодуляторы, нередко в сочетаниях, как правило, с положительным эффектом: левамизол, Т-активин, нуклеинат натрия, диуцифон и другие (Борисова А.М. и др., 1987; Сильвестров В.П., Караулов А.В., 1983; Земсков и др., 1994, 2003). В ряде случаев при ХНЗЛ предпочтителен ингаляционный путь введения иммуномодуляторов (мы использовали сочетание растворов димексида и левамизола).

У больных хроническим бронхитом с различными изменениями иммунного статуса (т.е. ОВИД) ремиссия более 2-х лет получена у 54% больных при лечении полиоксидонием, у 40% - ликопидом. Полиоксидоний лучше назначать в фазу обострения в сочетании с антибактериальной терапией по изменениям в лимфоидной системе и фагоцитозе (Латышева Т.В., 2002).

У больных со стероидзависимой бронхиальной астмой и признаками ОВИД (по нашему определению) также получены положительные результаты в купировании обострений инфекции на фоне этих иммуномодуляторов (Латышева Т.В., 2002).

Необходимо отметить, что, наблюдаемая вследствие иммунокоррекции лабораторная нормализация СИ, не всегда сопровождается полным исчезновением клинических симптомов и, наоборот. Это

указывает на наличие других, возможно, и не иммунологических причин и механизмов участвующих в патологическом процессе. Кроме того, достигнутая после иммунокоррекции ремиссия, часто бывает *нестойкой и возникает рецидив* заболевания. Поэтому необходимы дополнительные лечебные мероприятия, стабилизирующие нормализованный ИС, т.е. иммунореабилитация.

При длительной терапии иммуномодуляторами может возникнуть к ним резистентность, вследствие чего они становятся неэффективными. Мы наблюдаем больную О. в течение 8 лет с ВИБ, клинически проявившимся в 13 лет после тонзилэктомии (ВИБ, Т-лимфоцитопенический синдром с клиникой бронхита, миокардита, лихорадочного синдрома). У больной в процессе первых курсов лечения были эффективны продигозан, затем – левамизол, после – Т-активин. Однако после 3-х - 5-ти курсов терапии в течение одного-двух лет с перерывами 1-3 месяца, каждый препарат становился неэффективным и не стимулировал подъем уровня Т-лимфоцитов (он составлял 13-37% в периоды обострений). Только после проведенной гемосорбции, Т-активин снова оказался эффективным и вызывал нормализацию уровня Т-клеток (до 60%), сочетавшуюся с положительной клинической динамикой. В сыворотке крови больной обнаружены факторы (антитела?), блокирующие розеткообразование Т-лимфоцитов с эритроцитами барана. Это, и другие, аналогичные наблюдения показывают, что иногда перед назначением иммуномодуляторов необходима подготовка больных, элиминация блокирующих и, возможно, токсических, факторов с помощью гемосорбции и плазмафереза.

Неспецифическая иммунореабилитация и иммунопрофилактика

Важным этапом в лечении больных является противорецидивная иммунопрофилактика, проводимая в период ремиссии. Она включает весь арсенал иммунотерапевтических средств и, по существу, представляет собой иммунореабилитацию.

Применение «мягких» иммуностимуляторов в случаях достаточно сохраненной реактивности СИ предупреждает рецидивы заболевания, т.е. обеспечивает иммунореабилитацию. С этой целью в период ремиссии назначают перорально адаптогены, иммуностимуляторы растительного происхождения (эхинацея, женьшень и др.), а также витамин и микроэлементы. Используют курсы физиоиммунотерапии (КВЧ, магнитотерапию и др.).

Иммунопрофилактика профессиональных ВИБ рекомендуется на предприятиях, особенно при наличии неблагоприятных факторов. Апробированы две схемы профилактики ПИБ на 20 промышленных предприятиях в течение 8 лет; 1-я схема включала нуклеинат натрия, ундевит и экстракт элеутерококка; 2-я – рибоксин, ундевит, экстракт элеутерококка, которые назначали до 15 раз в течение 20-45 дней. В итоге в 1-й группе заболеваемость снизилась на 52,7%, во второй – на 39,3% (Першин Б.Б. и др., 1997). Иммунопрофилактика респираторных заболеваний и гриппа проведена с помощью лейкоинферона у лиц старше 50 лет. Заболеваемость снизилась в 6 раз. Эти работы доказывают: а) заболеваемость на предприятиях респираторными болезнями во многом является ВИБ; б) ее можно снизить путем неспецифической иммунопрофилактики, стимулируя неспецифические факторы иммунитета.

При наличии вирусной инфекции рекомендуются противовирусные препараты в комбинации с интерферонами или интерферонгенами, а также Т-миметики. Это не исключает применение стимуляторов синтеза антител, особенно при чувствительных к ним инфекциях.

Иммунотерапия иммунодефицитов при гнойной хирургической инфекции

Имунодефицитные болезни с клиникой хирургической инфекции обычно вызываются условно-патогенными эндогенными микроорганизмами, часто проникающими в очаг поражения в результате транслокации из кишечника (Зубарева Н.А. и др., 2001). Все варианты хирургической инфекции, развивающиеся при участии условно-патогенной флоры, зависят от наличия иммунодефицитного синдрома, недостаточности иммунитета. Чаще этот иммунодефицит носит комбинированный характер и может быть как первичным, так и вторичным, в том числе индуцированным оперативным вмешательством и наркозом и представляет собой ОВИД. Поэтому наряду с хирургическим удалением гнойных очагов и антибактериальной терапией, иммунотерапия является неотъемлемой частью лечения как в острый период заболевания, так и при реконвалесценции, а в ряде случаев необходима противорецидивная иммунореабилитация.

Схема и виды иммунотерапии зависят от формы и тяжести процесса. При сепсисе и генерализованных формах инфекции применяют препараты внутривенных иммуноглобулинов, а также плазмаферез, гемосорбцию, другие виды дезинтоксикационной терапии, одновременно способствующие удалению, нейтрализации избытка провоспалительных цитокинов появившихся на I-м этапе процесса. Иммуноглобулины, обогащенные IgM (пентаглобин), лучше нейтрализует эндотоксин и, по имеющимся данным, имеют преимущества перед другими при лечении сепсиса и септического шока (Шедель Л.И., 1996; Винницкий и др., 1996, 1997). Введение мАТ, блокирующих эти цитокины (анти-ФНО α , анти-ИЛ-1 и др.) может улучшить клиническое течение заболевания. Однако гиперпродукция цитокинов воспаления на фоне действия эндотоксинов бактерий быстро индуцирует дополнительную иммуносупрессию и развитие иммунологического паралича – II этапа септического процесса с полиорганной недостаточностью, когда удаление или ингибция цитокинов воспаления не эффективна.

Все виды иммуномодуляторов широко использовались при гнойно-септических заболеваниях с двумя целями: для лечения послеоперационных (в том числе, по поводу рака) осложнений; для их профилактики (Пинегин Б.В. и др., 1998).

В хирургической практике широко применяются тимомиметики – тактивин, тималин, тимактид. Они снижали частоту инфекционных послеоперационных осложнений и, нормализуя иммунный статус, ускоряли выздоровление, не вызвали побочных эффектов (Арион В.Я., 1981).

Ликопид по 1, 10 мг в таблетках или в инъекциях (внутримышечно) по 0,125 мг ежедневно в течение 10 дней при гнойно-септических осложнениях почти в 2 раза снижал их частоту, ускорял выздоровление, уменьшал смертность. Положительная клиническая динамика подтверждалась нормализацией иммунного статуса (Иванов В.Т. и др., 1996).

Миелопид апробирован (Михайлова А.А., 2001) у больных после операций на сердце, когда возникает комбинированный общий вариабельный ИД. Этот препарат уменьшал частоту инфекционных осложнений и их тяжесть, также при переломах челюсти и другой патологии.

Синтетические препараты с тимоподобными свойствами – иммунофан, тимоген и другие испытаны при различных видах патологии. Иммунофан вводили подкожно или внутримышечно по 1 мл в сутки 0,009% раствор 7-10 дней больным с септическим эндокардитом, тяжелыми гнойно-септическими послеоперационными осложнениями, септической пневмонией, перитонитом, у которых смертность обычно составляла 78-100%. На фоне применения иммунофана она снизилась до 33-50%.

Полиоксидоний применяли при сепсисе, перитоните, абсцессах и других гнойно-воспалительных заболеваниях на курс лечения от 15 до 45 мг препарата. В отличие от групп контрольных больных быстрее улучшалось клиническое состояние, биохимические и иммунологические показатели (Пинегин Б.В. и др., 2002).

При тяжелых гнойно-септических процессах важной патогенетической проблемой является изменение патологического спектра цитокинов. Их удаление при *плазмаферезе* является полезным приемом, который целесообразно сочетать с заместительной иммунотерапией экзогенными иммуностимулирующими цитокинами.

При многих видах хирургической патологии для профилактики осложнений и лечения инфекций широко применяется ИЛ-2 – рекомбинантный препарат *ронколейкин*. Курс лечения 3-8 внутривенных инфузии в дозе от 125 до 500 тыс МЕ в сутки ежедневно. Уже через 1-3 суток уменьшались интоксикация, температура, снижался лейкоцитарный индекс интоксикации, возрастало количество лимфоцитов (Новиков Д.К., 2003).

Интерлейкин-2 апробирован для экстракорпоральной иммунотерапии больных сепсисом и гнойным перитонитом (Останин А.А. и др., 2000). Из 200-300 мл крови больного выделяли мононуклеары и культивировали их с ИЛ-2 (100 Ед/мл) 24-48 час и вводили внутривенно. Через 5-7 дней процедуру повторяли (до 3-х процедур). Количество клеток на курс оставляло $0,5-3,5 \times 10^9$. Уже после 1-й процедуры у большинства больных на 1-3 сутки нормализовались температура, цвет кожных покровов, общесостояние, показатели гемодинамики и иммунного статуса.

Беталейкин (рекомбинантный ИЛ-1 β) стимулирует Т- и В-лимфоциты, костно-мозговое кроветворение. Он оказался полезным при гнойно-деструктивных процессах, перитонитах, абсцессах в виде курса ежедневных внутривенных капельных инфузий в течение 5 дней. Гнойные раны очищались, ускорялось заживление. Одновременно улучшались показатели иммунного статуса: повышался уровень и функциональная активность Т- и В-лимфоцитов, нормализовался фагоцитоз (Володин Н.Н., 2002). Однако препарат обладает побочными эффектами.

Комплексный препарат цитокинов – *лейкинферон* с высоким содержанием интерферонов (ИФН α и др.) применяли внутримышечно или внутривенно по 1 ампуле через день 3-5 раз при тяжелых перитонитах. Уже на 3-и сутки улучшалось клиническое состояние, уменьшались интоксикация, лихорадка, чего не наблюдалось в группе сравнения; восстанавливался уровень гемоглобина, через 7 суток нормализовались уровни Т-лимфоцитов и Т-х (резко сниженный), повышался фагоцитоз. Применение лейкинферона за 1-2 суток до операции ускоряло в 2 раза сроки нормализации температуры и формулы крови больных. В целом у больных возрастает противобактериальный и противовирусный иммунитет (Кузнецов В.П. и др., 1998). Сходные данные получены у больных сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности (Кузнецов В.П. и др., 2001), которым вводили лейкинферон в/м ежедневно 5 раз, а затем через день до 10 инъекций. Улучшалось клиническое состояние больных и показатели иммунного статуса, в том числе цитокинового. В частности, повышалось соотношение ИФН- γ (78 ± 8 пг/мл) к ИЛ-10 (78 ± 8 пг/мл), тогда как в контрольной группе уровень ИЛ-10 оставался повышенным (139 ± 22 пг/мл), что обуславливало угнетение клеточных реакций иммунитета.

Для иммунокоррекции местного иммунитета слизистых оболочек и при ожогах, травмах применяется комплекс цитокинов – *суперлимф* (Ковальчук Л.В., 2000).

Комбинированная иммунокоррекция является предпочтительной при большинстве хронических гнойных заболеваний, так основой их обычно служат комбинированные ИД (Земсков В.М., 1994). Средства иммуностимуляции должны использоваться наряду с антибактериальной терапией уже во время предоперационной подготовки. В случае лейкопений необходимы препараты, стимулирующие лейкопоэз (мстилурацил, цитокины, ГМ-КСФ), тактивин (1,0 мл/сутки), в/м, лейкинферон, по показаниям – рон-

колейкин. При тяжелых процессах – в/в иммуноглобулины. При рецидивах фурункулеза – тактивин, миелопид (по 1 мл) 7 дней; далее тактивин через 3 дня в течение 2-3 недель; ликопид 10 мг (для взрослых) ежедневно 7 дней, затем через день в течение 2-3 недель. Местно на очаги поражения – аппликации 33% димексида с 0,1% йодом или 0,05% хлоргексидином. Следует отметить, что в большинстве случаев медикаментозную иммунокоррекцию полезно сочетать с применением немедикаментозных средств и методов, оказывающих полезные иммуномодуляции: ультрафиолетовым и лазерным облучением крови, плазмаферезом, КВЧ-терапией. Применение физических факторов иммунокоррекции обычно усиливает эффекты иммуностроительных препаратов и не оказывает побочных эффектов гиперстимуляции.

Таким образом, накопленный опыт применения иммуномодуляторов различного происхождения для профилактики послеоперационных осложнений и для лечения имеющихся гнойно-септических заболеваний доказывает, что иммуномодуляторы достаточно эффективны, т.к. они улучшают клиническое состояние больных, ускоряют выздоровление, предотвращают осложнения, нормализуют показатели крови и иммунного статуса. Все испытанные иммуномодуляторы независимо от их исходного строения оказывали положительный эффект, что указывает как на общность механизмов возникшего иммунодефицита, так и механизмов действия иммуномодуляторов, которые, имея разные точки воздействия на СИ, вовлекают и нормализуют все ее звенья, так как она функционирует взаимосвязанно по принципу мобилей (Р.В. Петров, 1987) – подвижных и уравновешенных систем-рычагов, сдвиг равновесия которых может нейтрализовать другое воздействие, индуцирующее затухающее колебание.

Применение иммуномодуляторов для снижения частоты гнойно-воспалительных осложнений при острых панкреатитах (Костюченко А.Л. и др., 2000)

1. На этапе панкреатической деструкции и аутоаллергизации внутривенно вводят новокаин, антимагболиты (5-ФТУ), и далее эндоксан и циклофосфан 2-3 мг/кг/сутки для подавления синтеза антител.
2. При появлении метаболического ВИД с лимфоцитопенией назначают *леакадин* по 0,3-0,5 г в/м или в/в в течение 2-3 суток; малые дозы антилимффона (антилимфоцитарного Ig) однократно капельно в/в 0,8 мг/кг в 400 мл раствора Рингера. Лсакадин и антилимфон стимулируют увеличение числа лимфоцитов. Так как ВИД-тимусзависимый, то применяют тималин (10-20 мг в/м/сутки) или тактивин (100 мкг подкожно) в течение 5-7 суток
3. В фазе формирования воспалительного инфильтрата при деструктивном панкреатите целесообразно использовать ронколейкин (250-500 тыс/ЕД в 400 мл раствора хлорида натрия дважды). Параллельно назначают антибактериальные препараты.

При снижении фагоцитоза вводят продигозан (25-100 мкг в/м через 2-3 дня 3-5 инъекций) или иммунофан (5 инъекций по 1 мл через день). Если имеется нейтропения и анемия полезен деринат (75 мг в/м 2х-кратно через 5 дней).

В случае вялого течения гнойно-воспалительного процесса рекомендуется введение малых доз УФО-облученной аутологичной или донорской крови (3-5 сеансов).

После хирургической санации очага вне периода интенсивной терапии назначают гипербарическую оксигенотерапию.

Если есть недостаточность Ig, то на поздних стадиях острого панкреатита можно вводить препараты иммуноглобулинов или нативную плазму. В этот же период используют *диуцифон* (200 мг или 4 мл 5% раствора в сутки, или по 0,2 внутрь 3 раза /сутки после еды в течение 4-5 суток).

При рецидивирующем течении панкреатита (стойкий ИДС) возможно проведение экстракорпоральной иммунофармакотерапии (лимфоцитозерез с обработкой клеточек диуцифоном или ронколейкином).

Вместо приведенных возможно назначение других иммуномодуляторов.

Общие принципы иммунокоррекции в хирургии:

- Хирургическое вмешательство индуцирует иммунодефицит, поэтому целесообразна предоперационная иммуностимуляция
- по возможности предоперационная заготовка аутологичной крови
- назначение иммуномодуляторов параллельно с антибактериальной терапией уже при поступлении больного
- при тяжелой инфекции – заместительная терапия в/венными иммуноглобулинами
- нейтрализация эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в крови при генерализованной инфекции

Иммункоррекция иммунодефицитов при внутриклеточных инфекциях

Как правило, иммункоррекция при ИДБ с клиникой инфекции проводится на фоне базисной антибактериальной терапии.

Хламидийная инфекция сопровождается наличием антител в крови больных, но недостаточностью врожденного и приобретенного иммунитета. У них понижен уровень ЕК, HLA-DR-лимфоцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, нарушен цитокиновый и интерфероновый статус.

При персистирующей форме хламидийной инфекции положительные эффекты отмечены после включения в схему лечения полиоксидония, глутоксима, препаратов интерферонов, лейкинферона, значасмых обычно и в свечах. Высокоэффективно последовательное применение ронколейкина и беталейкина. У больных с мочеполовым хламидиозом эффективным оказался ронколейкин и бестим на фоне макролидов (вильпрафен и др.).

Местное, внутриуретральное применение препаратов (беталейкин, ронколейкин) в ряде случаев может быть более эффективным; курс – 15-20 ежедневных инстилляций по 5-6 мл (5 нг/мл беталейкина).

Полезны индукторы интерферонов (циклоферон, неовир, арбидол, амиксин). Амиксин назначают по 0,25 г/сутки 2 суток, затем по 0,125 мг через 48 час в течение 4-х недель; антибиотики назначают на 3-й день.

При признаках Т-клеточной недостаточности применяют тимические препараты (тактивин, тималин и др.).

Активация иммунитета может быть получена при назначении специфических вакцин, а при их отсутствии универсальных вакциноподобных препаратов (ликопид и др.). Показана эффективность ликопида при хламидиозах.

Туберкулез – инфекция с внутриклеточным паразитированием микобактерий, обусловленным недостаточностью у восприимчивых индивидов факторов врожденного, в том числе фагоцитарного (киллинг, переваривание), иммунитета на фоне высокой аллергической реактивности немедленного и замедленного типа на антигены микобактерий. При туберкулезе выявляются IgG-антитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты, не обеспечивающие иммунитет. Вакцина БЦЖ не индуцирует стойкого иммунитета у чувствительных к микобактериям лиц. Растущая резистентность микобактерий к основным лекарственным препаратам создает проблемы лечения больных. Иммункорректирующая терапия, направленная на стимуляцию специфической и неспецифической резистентности больных, может улучшить ситуацию.

Для активации фагоцитарного звена иммунитета у больных туберкулезом легких апробирован *ликопид*. Доказано его активирующее действие на моноцитарно-макрофагальную систему врожденного иммунитета – образование активных форм кислорода, синтез ИЛ-1 и ФНО α . Ликопид применяли в основной группе больным по 10 мг 10 дней на фоне этиотропной терапии. Прекращение бактериовыделения наблюдали у 80% больных (контроль – 66%); достоверно уменьшилась гнойная мокрота, интоксикация, повышалось число Т-лимфоцитов и бактерицидность фагоцитов.

Глутоксим назначали больным туберкулезом легких (инфильтративная, казеозная и диссеминированная формы) в течение 52 дней внутривенно и внутримышечно по 1 мл 3% раствора два раза в день. Противотуберкулезная химиотерапия была одинаковой в группах сравнения. Препарат уменьшал интоксикацию, воспаление в легких, предупреждал обострение хронического гепатита, лейкопению.

Галавит в эксперименте на мышах уменьшал генерализацию туберкулеза в легких. У больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом усиливал клиническую эффективность противотуберкулезных препаратов, уменьшал их побочное действие на кровь и печень. Препарат снижал лимфоцитоз, увеличивал сниженный уровень CD19⁺В-лимфоцитов (с 5,9% \pm 1% до 11,7 \pm 2,4%), понижая увеличенный уровень IgA.

Полиоксидоний в комплексной терапии туберкулеза улучшал клинико-рентгенологическую картину заболевания, стимулировал закрытие полостей распада легочной ткани, рассасывание очагов воспаления. Он нормализовал показатели иммунного статуса и стимулировал активность фагоцитоза.

Лейкинферон у больных туберкулезом терапевтического профиля применяют по 1 ампуле 3 раза в неделю, курс 12-15 инъекций. У хирургических больных его назначают до операции по 1 ампуле внутримышечно 3 раза в неделю, курс 6-36 ампул. На 2-й день после операции препарат вводят внутримышечно по 1-2 ампуле через день и внутривенно по 1 ампуле с химиопрепаратами. Он уменьшает интоксикацию, в 2-4 раза ускоряет прекращение бактериовыделения, уменьшает деструктивные изменения в легких, ускоряет закрытие полостей распада.

Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) на фоне применения противотуберкулезных препаратов вводили внутривенно больным туберкулезом легких по 500 тыс. МЕ через день – 3 инъекции. Непосредственные результаты лечения улучшались на 30%, уменьшалась частота постоперационных осложнений, улучшались сниженные показатели иммунитета.

Следовательно, испытанные иммуномодуляторы на фоне базисной терапии туберкулеза существенно улучшают ее эффективность, нормализуют показатели иммунного статуса.

Профилактика иммунодефицитов

Профилактика первичных (врожденных) иммунодефицитов основывается на тех же принципах, что и других генетических аномалий развития. При наличии в семье больных с генетическим ИД, необходима медикогенетическая консультация до рождения детей. Что касается иммунопрофилактики, то она может осуществляться только как противорецидивная и включает те же меры, что и лечение. Необходим постоянный иммунологический контроль за состоянием больных.

Несколько шире возможности профилактики вторичных иммунодефицитов. Она может быть как предупреждающей, так и противорецидивной. Первая заключается в своевременной и полноценной терапии заболеваний, которые могут быть причиной этих дефектов; ранней диагностике дисбаланса в СИ, являющегося основой его развития; своевременной коррекции этого дисбаланса.

Противорецидивная профилактика базируется на диспансеризации больных и иммунореабилитации тех, у которых обнаружен первичный или вторичный иммунодефицит. Такие больные должны регулярно обследоваться и при выявлении у них в динамике отрицательных сдвигов в СИ необходима иммунокоррекция. Так, например, показано, что детям, перенесшим гнойно-септические заболевания, необходима иммунореабилитация, так как несмотря на клиническое выздоровление, показатели клеточного и гуморального иммунитета у них полностью не восстанавливаются: IgG еще снижен; IgM и IgA - на субнормальном уровне, а у некоторых детей выше нормы, что отражает готовность организма к реинфекции. При сохранении в период ремиссии сниженных показателей иммунологической реактивности проводят комплекс активных реабилитационных мероприятий.

Организация помощи больным

Участковый врач поликлиники (семейный врач) выявляет больных с признаками ИД, направляет на обследование, консультирует у специалистов (клинического иммунолога и др.); выполняет назначения клинического иммунолога, осуществляет диспансеризацию. При необходимости направляет на стационарное лечение. Последнее должно проводиться в специализированных стационарах (Институт иммунологии и др.), а при их отсутствии в тех, которые предусмотрены для преобладающего вида патологии (пульмонология, гнойная хирургия и др.).

12. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

Аутотрансплантат – собственная ткань (например, кожа), пересаженная в другое место организма, приживается, если обеспечено ее нормальное кровоснабжение.

Аллогенная трансплантация – пересадка органов и тканей от одной особи – другой в пределах данного вида, например, от человека – человеку. Аллотрансплантаты у человека и животных отторгаются из-за антигенной несовместимости донора и реципиента.

При *ксенотрансплантации* – пересадках клеток, тканей и органов от одного вида организмов – другому клетки СИ реципиента узнают чужеродные клетки и быстро разрушают их. Этот процесс отторжения осуществляется естественными и образующимися цитотоксическими антителами и компонентами активированного комплемента. Весь процесс разрушения такого трансплантата осуществляется за 3-7 дней (в зависимости от степени чужеродности).

Изоантигенные различия тканей человека

Каждый человек иммуногенетически индивидуален, поскольку его клетки и сывороточные белки имеют своеобразный и обычно присущий только ему набор антигенов. Экспрессия того или другого антигена зависит от наличия определенного гена и его варианта – аллели. Так как генов много, а аллелей еще больше, то антигенная мозаика организма является в известной степени неповторимой. Только однояйцовые близнецы, имеющие идентичный набор генов, соответственно одинаковы и по антигенам. Все антигены, по которым отличаются индивидуумы внутри вида, обычно называют *изоантигенами* или *аллоантигенами*.

Изоантигены эритроцитов (групп крови). Общеизвестны изоантигенные различия эритроцитов (см. раздел 4). На основании их присутствия и наличия к ним в сыворотке антител выделены 4 основные группы крови: 0 (I), A (II), B (III), AB (IV). Антитела – α - и β -изогемагглютинины класса IgM против антигенов A и B являются естественными и полными.

Определение эритроцитарных антигенов A и B с помощью поликлональных (аллоиммунных) сывороток или моноклональных реагентов.

Группы крови по системе АВ0 определяют в реакции прямой агглютинации со стандартными гемагглютинирующими сыворотками, содержащими полные антитела против антигенов A и B, или реагентами с моноклональными антителами (целиклоны).

Этапы типирования:

- маркируют секции на пластинке или планшете в соответствии с наносимым реагентом или сывороткой;
- наносят 0,1 мл каждого реагента (анти-A, анти-B, анти-AB) или изогемагглютинирующей сыворотки 0(I), A (II), B (III);
- наносят 0,03 мл исследуемой эритроцитарной жидкости рядом с каждой каплей реагента или сыворотки;
- отдельными стеклянными палочками смешивают каждый из реагентов с исследуемой жидкостью;
- мягко покачивая пластинку, оценивают результаты реакции агглютинации через 3 минуты после смешивания.

Определение изогемагглютининов анти-A и анти-B в сыворотке крови с помощью стандартных эритроцитов.

Этапы определения изогемагглютининов анти-A и анти-B в сыворотке крови:

- приготовить 5% взвесь однократно отмытых в физиологическом растворе стандартных эритроцитов;
- промаркировать секции на планшете или пластине;
- нанести по 2 капли (около 0,1 мл) исследуемой сыворотки (плазмы) на пластину или планшет;
- добавить к ним 5% взвесь эритроцитов группы A и группы B (по 0,03 мл);
- отдельными чистыми стеклянными палочками смешать реагенты;
- мягко покачивая пластину, оценить результаты реакции.

В плазме обнаружены растворимые антигены HLA-A и HLA-B, которые связывают антитела против них. Однако сами они не иммуногенны и обладают толерантными свойствами. Они выявляются в крипреципитатах, но не в препаратах альбумина.

Определение резус-принадлежности крови

В реакции агглютинации с моноклональными антителами:

- нанести около 0,1 мл реагента (большую каплю) на пластинку;
- нанести рядом около 0,03 мл (маленькую каплю) исследуемых эритроцитов;
- тщательно смешать капли чистой стеклянной палочкой;
- мягко покачивая пластинку, наблюдать за реакцией.

Результат реакции оценивают через 3 минуты.

Набор 2-х цоликлонов – анти-D Супер (выявляет полные антитела при определении резус-принадлежности в реакции коаггутинации с желатином или в реакции Кумбса) – позволяет определить все антитела (полные и неполные) в исследуемом образце.

При наличии агглютинации кровь маркируется как резус положительная (Rh+), если агглютинации нет – как резус отрицательная (Rh-).

Пробы на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента

Тестирование сыворотки реципиента с эритроцитами донора позволяет: подтвердить ABO совместимость донора и реципиента; выявить все антитела в сыворотке реципиента, направленные против антигенов эритроцитов донора.

Ход определения:

- на сухую поверхность планшета или пластинки при комнатной температуре наносят и смешивают в соотношении 10:1 сыворотку реципиента (3 капли) и кровь донора (одну маленькую каплю);
- покачивая планшет, наблюдают за ходом реакции;
- при отсутствии агглютинации в течение 5 мин кровь совместима; агглютинация указывает на несовместимость крови реципиента и донора.

Антигены белков плазмы крови. Изоантгенные различия по IgG определяют наличие или отсутствие двух антигенов – *Gm* или *Inv*. Их выявляют в реакции ингибции агглютинации в резус-системе (резусположительные эритроциты+антирезусные неполные антитела *Gm*⁺ или *Inv*⁺). При добавлении антител против *Gm* или *Inv*-факторов эритроциты, сенсibilизированные антителами, агглютинируются. Сенсibilизация к *Gm*-антигену может возникать при повторных беременностях. Антитела против этого антигена могут вызвать посттрансфузионные реакции. Система *Inv* обуславливает антигенные различия легких цепей иммуноглобулинов. Для тяжелых цепей IgA различия определяет антиген системы *Am*.

Имеются различные антигенные варианты гаптоглобинов, трансферринов и других белков плазмы крови. Гаптоглобулин имеет три варианта Hр (1-1), Hр (2-2), Hр (2-1), которые появляются после рождения.

Антигены HLA-системы и трансплантационный иммунитет

Известны антигены (раздел 4) HLA-системы (главного комплекса гистосовместимости), имеющиеся на большинстве клеток различных тканей, тканевоспецифические антигены и клеточноспецифические полинуклеаров и В-лимфоцитов. Перечисленные антигены участвуют в реакциях тканевой несовместимости, однако это не единственная их функция (см. раздел «аллоантигены»).

Основное правило трансплантации гласит: *трансплантат приживается, если не отличается по антигенам от реципиента, отторгается - если есть отличие*. HLA-DR антигены более иммуногенны, чем HLA-B, а последние сильнее HLA-A. Поэтому наиболее важна совместимость по HLA-DR антигенам.

При *аллогенной трансплантации* клеток и органов от человека – человеку набор HLA-антигенов донора, как правило, отличается от набора HLA-антигенов реципиента (только у однояйцевых близнецов он одинаков).

При наличии антигенной несовместимости развиваются *посттрансплантационные реакции*. Различают реакцию отторжения трансплантата и реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ). Последняя возникает, когда несовместимые лимфоидные клетки вводят реципиенту, не способному к реакции их отторжения (организмы с незрелой иммунной системой или подавленной иммунодепрессантами и др.). Реакции отторжения аллогенных и ксеногенных трансплантатов несколько отличаются.

Сверхострое отторжение (на 3-4 день) аллотрансплантата может развиваться при наличии антител у реципиента к HLA-антигенам донора, которые экспрессируются на эндотелии пересаженных органов. Связавшись с эндотелием, антитела активируют комплемент, его компоненты повреждают эндотелий, вызывают образование цитокинов и медиаторов, а в итоге нарушение циркуляции крови.

Основная роль в отторжении аллотрансплантатов принадлежит Т-лимфоцитам. У бестимусных мышей аллотрансплантаты не отторгаются. Аллогенный трансплантат донора несет много иных антигенов и на них могут реагировать до 10% Т-лимфоцитов реципиента. Антигены донора могут представляться как собственными клетками, так и прямо донорскими лейкоцитами, что ускоряет иммунную реакцию. Поэтому при наличии лейкоцитов-пассажира в аллотрансплантате он разрушается быстрее. В раз-

рушении трансплантата участвуют Тх 2-го и 1-го типов, а также особые иммунные CD28-киллеры, которые осуществляют прямой киллинг клеток донора. Цитокины, выделяемые Тх, вызывают воспаление и повреждение сосудов трансплантата. В процесс вовлекаются и другие лейкоциты. Трансплантат инфильтрируется мононуклеарами. Отторжение напоминает реакции ПЧЗТ. Конкретный механизм его может опосредоваться лимфоцитами, которые выделяют растворимые медиаторы, поражающие клетки, или «впрыскивают» последним свои белки через ионопроницаемый канал. В реакции могут участвовать ферменты, активированные иммунной реакцией. Фосфолипаза А активированных лимфоцитов повреждает фосфолипиды мембран клеток. Антитела и комплемент имеют меньшее значение и участвуют в реакции при вторичной трансплантации от того же донора.

Естественные антитела могут вызывать острый криз отторжения в связи с повреждением сосудов пересаженного органа. При *ксенотрансплантации* именно подобные антитела играют большую роль в повреждении сосудистой сети трансплантата. Нарушение васкуляризации и непосредственное цитотоксическое действие антител разрушает такой трансплантат. Лимфоциты имеют меньшее значение в этом процессе, хотя тоже могут повреждать клетки трансплантата. В реакциях отторжения также участвует комплемент, который активируется при взаимодействии антител с антигенами трансплантата.

Трансплантация клеток, органов и тканей

Исторически первым видом широко распространенной трансплантации стало *переливание* аллогенной крови и ее компонентов. **Переливание крови** – разновидность аллотрансплантации, поэтому переливают только антигенсовместимую кровь. Правда, обычно учитывается совместимость только по эритроцитарным антигенам. Различия по лейкоцитарным и сывороточным антигенам создают возможность сенсибилизации к ним, которая при повторных переливаниях может быть причиной анафилактических реакций. В связи с этим в необходимых случаях используют определенные компоненты крови, например эритроцитарную массу. Если необходимо переливать лейкоциты с целью их функционирования, следует осуществлять подбор по антигенам гистосовместимости (тканевое типирование).

Хотя в настоящее время переливание цельной донорской крови имеет ограниченные показания, появилось новое направление ее применения, а именно – выделенных из нее стволовых клеток. Перспективы применения последних заключаются не только в возможности получения из них любых клеток крови, но и потенциально любых клеток и даже органов человека.

Стволовые клетки способны под действием биологически активных молекул, цитокинов, хемокинов, гормонов, ферментов и ростовых факторов превращаться в любые клетки организма, в зависимости от условий микроокружения.

Маркеры плюрипотентной стволовой клетки человека:

SSEA-3 (стадия – специфичный эмбриональный антиген – 3)

SEA-4 (специфический эмбриональный антиген – 4)

TRA-1-60 (антиген, подавляющий опухоль – 1-60)

TRA-1-81 (антиген, подавляющий опухоль – 1-81)

щелочная фосфатаза

TRANSCRIPTION FACTOR 1, он же Oct-4 (транскрипционный фактор 1 или октамер-связывающий транскрипционный фактор 4).

В костном мозге 1 стволовая клетка приходится на 10000-15000 клеток, а в крови 1 стволовая клетка на 100000 клеток крови. В кровотоке стволовые клетки находятся лишь небольшой промежуток времени (обычно несколько десятков минут), а затем мигрируют в те ткани, в которых возникают условия для их «поселения» и дифференцировки. В костном мозге важную роль в дифференцировке стволовых клеток играют окружающие их клетки стромы.

Для клинического применения используют аутологичные и аллогенные стволовые клетки. Аллогенные получают из пуповинной или периферической крови и костного мозга донора; на них не развивается иммунная реакция реципиента, так как они способны индуцировать толерантность. Аутологичные и аллогенные стволовые клетки наиболее часто используются при анемиях, опухолях кроветворной системы и генетической недостаточности костномозгового кроветворения.

Описаны положительные клинические результаты при лечении аллогенными и аутологичными стволовыми клетками рассеянного склероза, инфаркта миокарда, цирроза печени и других заболеваний.

Трансплантация аллогенных клеток желез внутренней секреции. Основным принципом является в изоляции выделенных из донорской железы клеток от клеток системы иммунитета реципиента. Для этого используют диффузионные камеры, микрокапсулы и другие устройства. Пересадка клеток островков Лангерганса улучшала клиническое состояние больных сахарным диабетом. При послеоперационном гипотирозе сделаны попытки применять культуры клеток аллогенной и ксеногенной щитовидной железы.

Место трансплантации культивированных клеток желез внутренней секреции (под капсулы органов, в брюшную полость, внутримышечно) существенно не влияет на результаты, хотя известны органы (глаз, яичко, мозг), где алло- и ксенотрансплантаты выживают более длительно. В свете новых дан-

ных о стволовых клетках органов, целесообразны попытки их выделения, активации и трансплантации для последующей дифференцировки в паренхиматозные клетки.

Пересадка костного мозга. Предложено большое количество самых разнообразных схем, в силу того, что такие пересадки проводят реципиентам с очень широким спектром заболеваний. Как правило, реципиентами бывают больные с тяжелыми гемобластозами, резистентными к химиотерапии, или лица, подвергшиеся облучению в больших дозах. При пересадках аллогенного костного мозга необходима полная антигенная совместимость донора и реципиента, так как помимо обычного отторжения, в данной ситуации может возникнуть «реакция трансплантат против хозяина». Сущность ее в том, что несовместимые Т-лимфоциты доноров «отторгают» антигены реципиента, находящегося в состоянии иммунодепрессии. Для получения совместимого костного мозга существуют «регистры типированных доноров». Поиск неродственного гистосовместимого донора костного мозга представляет собой чрезвычайно трудную задачу, поскольку HLA-A, B, C, D идентичные индивидуумы встречаются в популяции со средней частотой 1:20000. В файле «Всемирный донор» представлены данные на более 6 млн типированных доноров разных стран. Однако необходимо не менее 10 млн типированных доноров, чтобы среди них найти совместимого для конкретного реципиента. Поэтому интенсивно разрабатываются способы трансплантации стволовых кроветворных клеток гистонесовместимого костного мозга, очищенного от Т-лимфоцитов. Одной из главных задач при трансплантации костного мозга является такая предоперационная подготовка донорского костного мозга, которая сопровождалась бы удалением из него Т-клеток, вызывающих РТПХ. С этой целью наиболее часто применяют его обработку анти-CD3⁺-моноклональными антителами в присутствии комплемента или удалению магнитной сепарацией. В наиболее тяжелых случаях реципиентов подвергают тотальному облучению или тотальному облучению лимфоидной ткани. При этом виде трансплантаций отмечается самое большое число осложнений в виде острой и хронической РТПХ. Для купирования РТПХ реципиентам назначают цитостатики.

Показаниями для *трансплантации костного мозга* служат следующие заболевания:

- различные варианты ТКИД
- синдром Вискотта-Олдрича
- тяжелые нейтропении
- хроническая гранулематозная болезнь детского возраста
- тяжелый агранулоцитоз (болезнь Костманна)
- иммунодефицит с нейтропенией и хряще-волосистой гипоплазией
- младенческий остеопетроз (мраморная болезнь) и остеопетроз с поздним началом
- апластические анемии
- острый и хронический миелолейкозы
- лимфома Бэркита
- рецидивирующий острый лимфолейкоз

Техника трансплантации костного мозга несложна: под наркозом у донора производят множественные (до 300 и более) аспирации малых объемов (1-1,5 мл) костного мозга из подвздошных гребней и грудины. Полученный костный мозг общим объемом 300-500 мл собирают во флакон с гепарином, фильтруют от костных обломков и жировых частичек. Реципиенту вводят внутривенно $3-5 \times 10^9$ мононуклеарных клеток на 1 кг массы тела.

Тщательный подбор донора-сиблинга типированием по HLA сводит к минимуму риск развития РТПХ, а если последняя развивается, то тяжесть ее умеренная. Для подавления РТПХ используют иммунодепрессанты: метотрексат, антилимфоцитарный гаммаглобулин, кортикостероиды, прокарбазин, интерферон и др.

Пересадка органов

Наиболее широко используются пересадки аллогенной почки (донорской и трупной) и сердца. Разработаны методы пересадки долей, сегментов и целой печени, легких, поджелудочной железы, тонкой кишки и других органов. С технической стороны вопрос пересадки любого органа решен. Проблемы возникают с получением донорского материала и предотвращением отторжения пересаженного органа. Донорами часто служат родственники. Забор органов от трупа должен быть осуществлен как можно раньше – до гибели клеток, т.е. сразу как только установлена смерть, обычно после травм головного мозга несовместимых с жизнью. Однако при этом возникает много этических и юридических проблем.

Подбор совместимого донора осуществляется по группе крови и HLA-антигенам. Вероятность найти совместимого донора по основным антигенам составляет от 1:1000 до 1:1000000 в зависимости от вида популяции (нации, расы) и распространенности в ней определенных HLA-антигенов. Среди братьев и сестер такая вероятность составляет 1:4. Если не произошла рекомбинация, родители совместимы с детьми по одному из гаплотипов.

Для уменьшения реакции отторжения проводится подбор донора для реципиента, наиболее совместимого по HLA-антигенам. При пересадках органов и тканей учитывают прежде всего совмести-

мость по четырем HLA-локусам: HLA-A, HLA-B, HLA-DR и HLA-DQ. Для этого проводят тканевое типирование – определение HLA-антигенов с помощью панели антител против них. HLA-антигены I класса выявляют на В-лимфоцитах донора и реципиента в микроцитотоксическом тесте (антитела + лимфоциты + комплемент). Повреждение клеток указывает на наличие соответствующего антигена. HLA-DR антигены определяют в реакции смешанной культуры лимфоцитов, где лимфоциты реципиента (неизвестный HLA фенотип) стимулируют лимфоцитами с известным HLA-фенотипом.

После подбора донора по основным HLA-антигенам возникает слабая реакция отторжения на другие антигены, которую подавляют с помощью кортикостероидов и иммунодепрессантов. Эти средства используются в практике аллотрансплантации различных органов (почек, сердца, печени и др.).

Среднее время до отторжения аллотрансплантата от совместимых родственников составляет 22,4 года, а от трупа – 4,6 года. Циклоспорин подавляет раннее отторжение, но не реакции позднего отторжения.

Выявление у реципиента антител против HLA-антигенов необходимо для предотвращения сверхострого криза отторжения аллотрансплантата. Используют лимфоцитотоксический тест: к 30-60 образцам лимфоцитов доноров, типированных по HLA-антигенам, добавляют сыворотку крови реципиента, комплемент и трипановую синь. Для выявления антител против HLA-антигенов I класса применяют суспензию лимфоцитов, а против HLA-антигенов II класса – В-лимфоциты, т.к. только они экспрессируют эти молекулы (HLA-DR, -DQ, -DP). Вычисляют коэффициент серопозитивности: отношение в % числа образцов лимфоцитов, вызвавших положительную реакцию, к общему их числу. Если это отношение высокое (80% и более), то пересадка возможна только от полностью совместимого донора.

Проба на индивидуальную совместимость донора и реципиента (к сыворотке реципиента добавляют лимфоциты донора и комплемент) позволяет определить любые антитела у реципиента, которые могут участвовать в отторжении трансплантата. Наличие антител служит противопоказанием для пересадки от данного донора. Однако антитела могут не выявляться, хотя реципиент может быть сенсibilизирован к этим антигенам. Эту сенсibilизацию можно определить в клеточных тестах (РПМЛ, стимуляции экспрессии активационных рецепторов и др.).

Определение HLA-антигенов. Серологический метод основан на лимфоцитотоксическом тесте (см. выше).

Молекулярно-генетические методы включают генетическое типирование ДНК генов HLA II класса. Используют фрагменты ДНК, полученные после обработки определенными эндонуклеазами, или копии ДНК в ПЦР, которые инкубируют с олигонуклеотидными зондами комплементарными нуклеотидным последовательностям определенного аллеля гена HLA. С помощью набора олигонуклеотидных зондов разной специфичности можно определить соответствующие аллели генов.

Смешанная культура лимфоцитов (СКЛ) реципиента (отвечающих) и донора (стимулирующих), непродлиферирующих, обработанных митомицином или облучением, позволяет оценить пролиферацию отвечающих клеток по включению ³H-тимидина. Если его включение меньше, чем в контроле и в положительном тесте, то лимфоциты донора и реципиента совместимы по антигенам HLA-DP и HLA-DQ, которые не выявляются серологическими методами. Если использовать в качестве стимулирующих клеток лимфоциты доноров с известными антигенами HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, то можно определить эти антигены у реципиента. При СКЛ среди отвечающих клеток появляются Т-киллеры, которые будут разрушать стимулирующие клетки – реакция клеточной цитотоксичности. Последняя используется для прогноза отторжения трансплантата.

Подавление реакции отторжения аллотрансплантата проводится с помощью иммуносупрессивной терапии. Она включает несколько видов иммунодепрессантов, которые назначают до и после аллотрансплантации: кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин, моно- и поликлональные антитела. Для пересадки каждого органа разработаны особые схемы их применения.

Пересадка почки. При пересадке почки от живых родственников за 1 день до операции вводят азатиоприн (Аз) в дозе 1 мг/кг, затем в течение 2-х недель дозу снижают до 30 мг/кг в день, в течение 6 мес – до 10-15 мг/день. В первый день после операции и затем в течение 3-4 дней Аз дают в дозе 150 мг в день, постепенно снижая до 1-2 мг/кг в день. Циклоспорин А (ЦА) начинают давать по 8 мг/кг в день перорально за 1 неделю до операции, чтобы, во-первых, установить переносимость и, во-вторых, добиться концентрации в крови на уровне 200-500 нг/мл.

Четырехкомпонентная схема иммуносупрессивной терапии после пересадки почки: 1) циклоспорин А – доза корригируется по уровню препарата в крови (100-200 нг/мл); 2) азатиоприн до операции 5 мг/кг, после операции по 5 мг/кг в течение 2 дней, затем 3 дня по 4 мг/кг, затем 3 дня по 3 мг/кг, далее по 2,5 мг/кг в сутки; 3) стероиды до операции – 0,5-2 мг/кг, после операции – по 1-2 мг/кг в сутки, постепенно снижая дозу до 0,4-0,5 мг/кг в сутки в течение 10-20 дней; 4) антилимфоцитарные препараты – до операции анти-CD3 – 5 мг/5 мл, после операции – по 5 мг в сутки в течение 6 дней или АТГ по 5 мг/кг в сутки в течение 7-14 дней.

При пересадке почек от трупов в день операции назначают преднизон в дозе 120 мг вместе с Аз в дозе 300 мг, в 1-й день после операции начинают вводить антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) в дозе 10-20 мг/кг и продолжают в течение 2-х недель вместе с 30 мг/кг в день преднизона и 25 мг в день Аз. После того, как уровень креатинина становится меньше 3,0 мг/декалитр назначают ЦА по 6-12 мг/кг в

день энтерально под строгим контролем функции почек и его содержания в крови. После отмены АЛГ преднизон и Аз используют по той же схеме, что и при пересадках почек от живых доноров, а ЦА продолжают применять по 6-8 мг/кг в день.

При *остром отторжении* пересаженной почки с HLA-антигенами эндотелия клубочков и перитубулярных капилляров связываются IgG-, IgM-антитела и комплемент. В просвете капилляров образуются тромбы из фибрина. Хроническое отторжение характеризуется склерозом сосудов, развитием гломерулонефрита, напоминающего исходный, приведший к почечной недостаточности. Оно обусловлено постоянной стимуляцией антителами и иммунными клетками процессов пролиферации соединительной ткани в органе и гибелью его паренхимы в связи с недостаточностью процесса ее восстановления стволовыми клетками пересаженной почки. По-видимому, антитела против органоспецифических антигенов, возникшие при гломерулонефрите, вызывают апоптоз клеток эпителия канальцев пересаженной почки.

Пересадка печени. В Европе сделано более 4000 трансплантаций печени у детей, в США – около 2000. Сразу после операции реципиентам вводят Аз в дозе 2 мг/кг в день, преднизон – 2 мг/кг в день и ЦА – 3 мг/кг в течение 24 ч капельно, затем ЦА дают энтерально в дозе 10 мг/кг в день. Дозы Аз и преднизона постепенно снижают, причем доза преднизона к концу 6-го месяца составляет 0,1 мг/кг в день. Дозу ЦА сохраняют на постоянном уровне при содержании его в крови в пределах 250-350 мкг/мл. При трансплантации печени у детей используют следующую схему иммунодепрессии: метилпреднизолон внутривенно в дозе 0,75 мг/кг вместе с Аз в дозе 1,5 мг/кг в течение 24 ч капельно и преднизолоном в дозе 2 мг/кг в течение 24 ч капельно. На 3-й день применяют ЦА по 2 мг/кг каждые 12 ч внутривенно и продолжают его давать в течение 2-6 недель, после чего начинают вводить энтерально по 4 мг/кг в день до стабилизации функции трансплантата. Дозу Аз снижают к концу 2-й недели и отменяют на 8-й неделе. Дозу преднизолона снижают каждые 2 недели и прекращают вводить через 6 месяцев.

Пересадка сердца. Первая успешная аллогенная пересадка сердца собаки была проведена В.П. Демиховым в 1955 г, а в клинике – Barnard C.N. в 1967 г.

Острое первичное отторжение гуморального типа развивается не ранее чем через 2-3 недели после трансплантации сердца. На поверхности эндотелия фиксируются IgG и IgM-антитела против HLA-антигенов донора, экспрессия которых усиливается. Более того, HLA-DR антигены в этих условиях могут появляться на кардиомиоцитах. Антитела вовлекают в процесс комплемент и молекулы адгезии клеток. Параллельно нарастающая сенсибилизация лимфоцитов вызывает клеточную инфильтрацию, с повреждением циркуляторного русла.

При хроническом отторжении наряду с увеличением экспрессии HLA-антигенов на эндотелии, связывающих IgM-антитела, его клетки выделяют цитокины и факторы роста, стимулирующие пролиферацию гладких мышц артерий, синтез межклеточного вещества и коллагена, что приводит к склерозу сосудов, а в просвете мелких сосудов появляются гранулы фибрина. Пресобладание IgM-антител объясняется подавлением синтеза IgG. Гибель кардиомиоцитов пересаженного сердца может быть обусловлена не только гипоксией, но и их апоптозом, индуцированным антителами и цитокинами.

При этом виде трансплантации предложено много разных схем иммунодепрессии. Например, реципиентам за 3-4 ч до операции вводят ЦА в дозе 6-12 мг/кг вместе с Аз в дозе 2 мг/кг и метилпреднизолоном в дозах 1-2 мг/кг. На следующий день после операции вводят преднизон в дозе 1 мг/кг, постепенно его дозу снижают до 30 мг в день и до 0,1-0,2 мг/кг в день к концу 6-го месяца. ЦА дают по 10-12 мг/кг в день, разделяя дозу на 2 приема в течение первого месяца, контролируя уровень в крови в пределах 200 нг/мл; Аз дают по 1,5-2,0 мг/кг в день.

Другая схема иммунодепрессии при трансплантации сердца: метилпреднизолон 750-1000 мг интраоперационно перед снятием зажима с аорты; в 1-е сутки 125 мг внутривенно каждые 8 час; со 2-х суток – перорально по 0,7 мг/кг со снижением дозы до 0,05-0,1 мг/кг к 6-й неделе после трансплантации. Циклоспорин по 2-5 мг/кг с 4-5-го дня после трансплантации. Поддерживать концентрацию циклоспорина в крови на уровне 200-400 нг/мл до 6-го месяца; 75-150 нг/мл после 6 месяцев. Азатиоприн по 4 мг/кг за 6-8 ч до операции, в 1-е сутки 1-2 мг/кг внутривенно; со 2-х суток 1-2 мг/кг перорально. Временная отмена при снижении числа лейкоцитов в крови менее 4000 в мм³. Анти-T-лимфоцитарный глобулин 5-10 мг/кг/сут в течение 4 дней.

Пересадка поджелудочной железы. Одна из хорошо зарекомендовавших себя схем иммунодепрессивной терапии состоит из введения преднизона в дозе 120 мг в день в течение 3-х дней, затем в течение 10 дней дозу снижают до 30 мг в день; ЦА дают в течение 3-х дней в дозе 4-8 мг/кг в день; АЛГ по 20 мг/кг в день первые 10 суток после операции; в те же сроки назначают Аз в дозе 1 мг/кг в день. Поддерживающая терапия при стабильной функции трансплантата состояла из преднизона (10-30 мг в день), ЦА (4-8 мг/кг в день) и Аз (1 мг/кг в день).

Иммунологическая толерантность к аллотрансплантатам. Переливание цельной крови донора реципиенту индуцирует у него частичную иммуносупрессию, что позволяет уменьшать дозы иммунодепрессантов. Наибольший эффект оказывает 6-10 гемотрансфузий. После одной трансфузии оптимальный интервал для развития супрессии составлял 30-90 дней, но при более 5 гемотрансфузий он отсутствовал. Предполагается, что перелитые лейкоциты донора сенсибилизируют клоны лимфоцитов реципиента, а последующее введение иммунодепрессантов подавляет их, вызывая эффект клональной делеции. Воз-

можно также, что вводимые с кровью стволовые клетки донора вызывают супрессивный эффект, индуцируя химеризм с клетками реципиента.

Контроль за иммуносупрессивной терапией: применяют определение показателей иммунного статуса, прежде всего, уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови. При использовании моноклональных антител анти-CD3 (муромонаб-CD3 и др.) у реципиентов определяют антитела к этому мышечному иммуноглобулину и его концентрацию в крови с помощью иммуноферментных тест-систем.

Диагностика криза отторжения органов основывается обычно на снижении их функциональных показателей (почки, сердца, печени), что является уже запоздалым методом, также как и биопсия трансплантата. С другой стороны, ни уровень Т-лимфоцитов, ни соотношение CD4/CD8 и уровни цитокинов не могут служить такими показателями, т.к. изменяются на фоне иммуносупрессии, инфекции, других заболеваний. Нами (Новиков Д.К., 1984) было обнаружено и подтверждено в Институте трансплантации органов и тканей (г. Москва), что повышение уровня Т- и В-лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 может предшествовать кризу отторжения. Сочетание этого показателя с увеличением в сыворотке крови реципиентов циркулирующих рецепторов к ИЛ-2 может указывать на развитие реакции отторжения.

Однако более эффективным подходом к диагностике является определение наличия антител и особенно клеточной сенсibilизации к антигенам трансплантата. Положительная реакция ингибции миграции лейкоцитов реципиента под влиянием антигенов доноров, ингибция их прилипания, а также стимуляция экспрессии активационных рецепторов лимфоцитов под влиянием антигенов доноров могут служить достаточно ранними критериями приближающегося криза отторжения трансплантата.

13. ЛИМФОМИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИММУНОГЛОБУЛИНОПАТИИ

Фенотип клеток при злокачественных лимфолиферативных заболеваниях. В процессе дифференцировки лейкоциты экспрессируют различные молекулы, рецепторы и ферменты, которые в совокупности составляют клеточный фенотип. Он изменяется не только при дифференцировке клеток, но и после опухолевой трансформации, отражающей генетические мутации. Фенотипирование лейкозных клеток является основным методом диагностики разных форм и вариантов лейкозов.

При классификации лейкозов и лимфом предпринята попытка сопоставления иммунологических маркеров пролиферирующих клеток и их морфологических признаков. В основе первой фенотипической классификации было деление лимфоцитов на три популяции Т-, В-лимфоциты и «нулевые». Однако среди них имеются субпопуляции, несущие различные маркеры, поэтому каждую из трех основных групп в настоящее время делят на подгруппы. Так, среди острых и хронических лимфолейкозов выделено несколько подгрупп, имеющих различное сочетание маркеров.

Предварительный диагноз при лейкозах и лимфосаркомах устанавливают на основании морфологических и цитологических признаков клеток в исследуемых образцах крови, костного мозга или биоптатах. Основное диагностическое значение при этих заболеваниях имеют характеристика фенотипа пролиферирующих клеток, оценка их функциональной активности и определение образуемых ими патологических продуктов-маркеров (иммуноглобулинов, их цепей и др.). Лимфоидная стволовая клетка имеет общие антигены с миелоидной стволовой клеткой (CD34, HLA-DR, CD7). Для отнесения пролиферирующих клеток к В-ряду наиболее важны антигены HLA-DR (но они есть на активированных Т-клетках), CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, а также mIg, их цепи и рецепторы для эритроцитов мышей (ЭМ); CD-антигены, имеющиеся и на других клетках: CD9, 23, 24, 37, 40, 72, 77, 79, 80, 82, 86, 126. Для клеток Т-ряда характерно наличие антигенов CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8 и других, а также рецептора для эритроцитов барана (ЭБ) и «дополнительных» CD-антигенов: CD27, 28, 38, 39, 45 RO, 45 RA. Многие лейкозные клетки не отражают стадии дифференцировки нормальных аналогов и могут нести необычные антигены или их комбинации, например, одновременно маркеры Т- и В-клеток.

Наиболее эффективным способом фенотипирования лейкозных клеток является использование флюоресцентного клеточного сортера, позволяющего определить моноклональную пролиферацию с точностью до 1%.

Отличия фенотипа лейкозных клеток от нормальных по CD-молекулам используется для диагностики и классификации лейкозов. В основе современной иммунологической классификации острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и острых миелобластных лейкозов (ОМЛ) лежат представления о стадиях дифференцировки нормальных Т-, В-лимфоцитов и миелоидных клеток, которые во многом базируются на результатах исследования лейкоэмических фенотипов (Барышников А.Ю., 1990).

В процессе дифференцировки клетки экспрессируют различные маркеры, которые делятся на две группы: линейно-ассоциированные антигены - их экспрессия связана с определенной линией клеточной дифференцировки (CD2, CD5, CD7, CD3, CD19, CD22, CD79а, CD13, CD33, CDw65); линейно-неассоциированные антигены - их экспрессия связана с различными популяциями клеток (CD45, CD10, HLA-DR и др.).

Линейно-ассоциированные маркеры характеризуются высокой специфичностью экспрессии на нормальных и злокачественных популяциях. Некоторые из них (CD2, CD7) иногда экспрессируются на злокачественных гемопоэтических клетках других линий дифференцировки. Среди линейно-неассоциированных антигенов выделены маркеры, экспрессируемые на ранних стадиях гемопоэтической дифференцировки: **маркеры незрелости гемопоэтических клеток:** CD34, TdT.

Для иммунодиагностики острых лейкозов наибольшую значимость имеют **пан-клеточные** (пан-В, пан-Т, панмиелоидные) антигены, которые выявляются на большинстве клеток данной линии дифференцировки (табл. 13.1).

Изучение экспрессии другой группы маркеров – стадиоспецифических антигенов экспрессируемых на определенной стадии дифференцировки клеток, необходимо для выявления различных иммуноцитологических вариантов Т-ОЛЛ, В-ОЛЛ или ОМЛ.

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) пролиферирующие клетки неоднородны по составу. Обычно встречаются пре-Т (тимические предшественники) и пре-В (костномозговые предшественники) типы. Однако существуют и их подтипы. С помощью МАТ охарактеризовано много вариантов ОЛЛ.

Антигены наиболее часто используемые при иммунофенотипировании лейкозов

Линейно-ассоциированные антигены

Панмиелоидные антигены	CD13, CD33, CDw65, MPO
Пан-В-клеточные антигены	cyCD22 ¹ , CD 19, cyCD79a ¹
Пан-Т-клеточные антигены	cyCD31, CD2, CD7, CD5

Маркеры незрелости и активации клеток

	TdT, CD34, HLA-DR
--	-------------------

Стадиоспецифические антигены

Миелоидные клетки	CD 14, CD 15, Glycoforin A, CD41, CD61
В-клетки	CD 10, CD20, CD23, FMC7, cyIgM ¹ , mIg ¹
Т-клетки	CD 1a, mCD3 ² , CD4, CD8, TCR α/β, TCR γ/δ

¹cy - цитоплазматическая экспрессия антигена²m - экспрессия антигена на поверхности клетки

Острый лимфобластный лейкоз В-линии (В-ОЛЛ) при оценке моноклональными антителами к CD-антигенам составляет около 85% всех острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и характеризуется экспрессией CD19 или CD22 антигенов. CD19 экспрессируется в 95% случаев и является наиболее общим маркером. По степени дифференцировки выделяют шесть иммунофенотипических групп (табл. 13.2).

Таблица 13.2

Связь степени дифференцировки В-лейкозов с фенотипом

	HLA-DR	CD34	CD19	CD22	CD10	CD20	cyIg	sIg
Группа I недифференцируемая	+	+	-	-	-	-	-	-
Группа II ранняя В-ОЛЛ	+	+	+	+	-	-	-	-
Группа III ранняя В-ОЛЛ	+	+/-	+	+	+	-	-	-
Группа IV ранняя В-ОЛЛ	+	+/-	+	+	+	+	-	-
Группа V В-ОЛЛ	+	-	+	+	+	+	+	-
Группа VI зрелая В-ОЛЛ	+	-	+	+	+/-	+		+

Положительным по поверхностным иммуноглобулинам (mIg⁺) обычно является IgM. В-ОЛЛ (группа VI) ассоциирована с неходжкинской лимфомой. CD34, маркер ранних стволовых клеток, экспрессируется в 70% случаев В-ОЛЛ у детей. CD45 экспрессируется в 80% случаев В-ОЛЛ. Наилучшим прогнозом обладают наиболее ранние фенотипы ОЛЛ (группы 1-2).

Последовательность экспрессии антигенов в зависимости от стадии дифференцировки В-клеток:

HLA-DR → CD19, CD22 в цитоплазме, CD79a в цитоплазме → CD10, CD20, CD22 на мембране → IgM в цитоплазме → CD21, IgM на мембране → CD23

Пан-В-клеточные антигены, экспрессирующиеся на всех стадиях В-клеточной дифференцировки – CD19, CD22, CD79a. При этом CD19 экспрессируется на всех стадиях на мембране, CD22 – на ранних стадиях цитоплазматическая экспрессия, затем на мембране, CD79a – цитоплазматическая экспрессия на всех стадиях.

Для В-ОЛЛ характерна экспрессия на лимфобластах не менее двух из трех пан-В-клеточных антигенов. Для ранних фенотипов в большинстве случаев – TdT⁺ и HLA-DR⁺, для зрелого В-ОЛЛ в большинстве случаев – TdT. Зрелый В-ОЛЛ характеризуется также цитоплазматической или поверхностной экспрессией каппа или лямбда цепей иммуноглобулинов.

Т-клеточный лейкоз у взрослых людей вызывается ретровирусом типа С и сопровождается кожными и висцеральными поражениями. В сыворотке крови больных имеются антитела против этого вируса (HTLV – I и II типов).

Пробладают клетки с Т-хелперным фенотипом (CD4), нередко имеющие одновременно CD8-антиген, что указывает на их возникновение из бипотентного лимфоидного предшественника. Возможны варианты, когда клетки экспрессируют антигены ранних этапов дифференцировки гемопоэтигенных клеток или В-лимфоцитов. У детей встречаются Т-клеточные лейкозы, экспрессирующие Т-антигены и ЭБ-рецептор и пре-Т-клеточные (без ЭБ-рецептора) формы с неблагоприятным течением.

Для характеристики вариантов лейкозов применяют и цитохимические методы. При Т-ОЛЛ увеличена активность аденозиндезаминазы и кислой фосфатазы. В сыворотке крови повышен уровень рецепторов к ИЛ-2. Для прогноза и контроля лечения важно определить массу неопластической ткани и индекс степени поражения костного мозга.

Острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ) при характеристике по CD-антигенам составляет 15-25% всех острых лимфобластных лейкозий (ОЛЛ) и характеризуется экспрессией CD7 антигена. Этот антиген может также экспрессироваться при некоторых видах миелоидной лейкозии (ОМЛ), бифенотипической или недифференцируемой острой лейкозии. Комбинация экспрессии CD7 и CD5 является на 100% чувствительной и на 94% специфичной для диагноза Т-ОЛЛ. Все варианты Т-ОЛЛ характеризуются экспрессией в цитоплазме или на мембране CD3-антигена. Цитоплазматический CD3(cCD3) начинает экспрессироваться раньше, чем мембранный mCD3, что является очень полезным при классификации Т-ОЛЛ в соответствии с дифференцировкой тимоцитов (табл. 13.3).

Таблица 13.3

Связь степени дифференцировки Т-лейкоза с фенотипом

	TdT	cCD3	mCD3	CD7	CD5	CD2	CD4	CD8	CD1a
Стадия I (ранние тимоциты)	+	+	-	+	+	+	-	-	-
Стадия II (промежуточные тимоциты)	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Стадия III (промежуточные тимоциты)	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Стадия IV (зрелые Т-клетки)	-	+	+	+	+	+	+/-	+/-	"

Присутствие TdT в бластных клетках коррелирует с незрелым фенотипом Т-ОЛЛ. Т-лимфоидные предшественники, как правило, негативны по CD34, экспрессия этого антигена при Т-ОЛЛ наблюдается в 5% случаев. Вариант Т-IV характеризуется появлением мембранной экспрессии CD3 и Т-клеточного рецептора (TCR) при отсутствии CD1a – антигена. Различаются два субварианта зрелого Т-ОЛЛ (а и b) в зависимости от вида экспрессируемого на мембране Т-клеточного рецептора: α/β^+ – Т-ОЛЛ и γ/δ^+ – Т-ОЛЛ.

Острый миелобластный лейкоз. Диагноз острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) устанавливают по наличию экспрессии миелоидных антигенов (CD33, CD13 или CD14). Особенно это важно при стадии M0, которая морфологически и цитохимически недифференцируема. При стадии M4 и M5 наблюдается экспрессия моноцитарного антигена CD14, на стадии M7 – экспрессия антигена тромбоцитов CD41 (табл. 13.4). Экспрессия CD34 связана с недифференцируемой морфологией (стадии M0 или M1) или вторичной лейкоемией. Пациенты с ОМЛ, имеющие фенотип CD7⁺ обладают значительно худшим прогнозом, чем в случае фенотипа CD7⁻. Для острой промиелоцитарной лейкозии (M3) характерен следующий фенотип: HLA-DR⁺, CD34⁺, CD11c⁺, CD15⁺, CD9⁺, CD33⁺, CD13⁺. При микрогранулярном варианте обычно экспрессируется Т-клеточный антиген CD2.

Основным критерием для диагностики ОМЛ (за исключением M6, M7 и некоторых случаев M5) является определение миелопероксидазы (МПО) либо цитохимическим, либо иммунологическими методами. Далее диагноз ОМЛ подтверждается наличием экспрессии линейно-ассоциированных маркеров: CD13, CD33 и CDw65. В некоторых случаях ОМЛ CD13 экспрессируется не на поверхности клетки, а только в цитоплазме. Экспрессия маркеров CD34 или CD7, которая иногда наблюдается при ОМЛ, свидетельствует о незрелости blasts. Созэкспрессия других маркеров (CD2) наблюдается редко или очень редко (CD10, CD19 и CD20). Однако экспрессия этих маркеров не может служить критерием бифенотипической лейкозии.

Варианты и антигены острого миелобластного лейкоза

Варианты	HLA-DR	МПО	CD13	CD14	CD33	CD41/61	Glycophorin A
M0	+	+/-	+	-	+	-	+
M1/M2	+	+	+	-	++	-	-
M3	-	+	+	-	+	-	-
M4/M5	++	+/-	++	++	++	-	-
M6	-	-/+	-	-	+	-	++
M7	+	-	+/-	-	+	++	-

M0 – нулевой, недифференцируемый лейкоз

M1 – острый миелобластный лейкоз без созревания

M2 – острый миелобластный лейкоз с созреванием

M3 – острый промиелоцитарный лейкоз

M4 – острый миелоэритроцитарный лейкоз

M5 – острый монобластный лейкоз

M6 – острый эритромиелоз

M7 – острый мегакариобластный лейкоз

Экспрессия других миелоидных маркеров связана с различными субклассами ОМЛ (см. табл. 13.4). Диагноз М0 ставится при определении МПО иммунологическим методом или методом электронной микроскопии при отсутствии цитохимической реакции неактивированного профермента. Также должны экспрессироваться CD13 и/или CD33 и другие миелоидные маркеры при отсутствии экспрессии лимфоидных маркеров (за исключением CD7 и TdT). Для ОМЛ-M3 характерно отсутствие экспрессии HLA-DR. Для M4 и M5 характерна одновременная экспрессия CD14 и CD64. Для M6 и M7 характерна экспрессия эритроидных или мегакариоцитарных антигенов, при этом экспрессия некоторых пан-миелоидных антигенов иногда может отсутствовать.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) характеризуется постепенным накоплением моноклональных малых долгоживущих лимфоцитов в крови, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и других тканях. В большинстве случаев это В-лимфоциты, на поверхности которых находятся моноклональные иммуноглобулины (обычно IgM, либо IgM и IgD). Эти В-лимфоциты образуют розетки с эритроцитами мышей, в крови больных выявляется до 60% таких лимфоцитов, что можно использовать как метод диагностики. Часто встречается моноклональный сывороточный иммуноглобулин, главным образом IgM, а у некоторых больных иммуноглобулины на лимфоцитах почти не выявляются. Это наименее зрелые В-клетки и при их преобладании прогноз наименее благоприятен. В зависимости от экспрессии цитоплазматических и мембранных иммуноглобулинов выделено до 10 вариантов В-форм ХЛЛ, различающихся по степени зрелости В-лимфоцитов: пре-В, ранние В, промежуточные, зрелые, секреторные и др.

Для пре-форм, незрелых вариантов, характерно отсутствие mIg на мембране и наличие λ -цепи в цитоплазме. При «ранних» вариантах имелись mIg без дельта-цепи, которые появлялись при промежуточных вариантах. Лимфоциты больных этого варианта содержали кристаллы Ig в цитоплазме. Лимфоциты больных с более зрелым вариантом имели мембранные и цитоплазматические иммуноглобулины. При пре-В ХЛЛ не было секреции тяжелых цепей Ig, а имелись только легкие, что является характерным признаком ХЛЛ. Поэтому примерно у 50% больных в моче выявляются димеры легких цепей Ig (белки Бенс-Джонса). Изменяется экспрессия других маркеров; повышается экспрессия CR2-рецептора, но исчезает CR1-рецептор к первому компоненту комплемента. Фенотипирование с помощью моноклональных антител выявило повышенную экспрессию CD5 молекулы, характерной для субпопуляции Т-лимфоцитов и аутореактивных В-клеток, а также различные варианты экспрессии В-клеточных маркеров: CD19, CD20.

Клетки при ХЛЛ имеют свой, аномальный, путь развития, мало отражающий стадии дифференцировки нормальных В-лимфоцитов. На этих клетках могут встречаться такие комбинации и наборы рецепторов и маркеров, которые не характерны для нормальных В- или Т-клеток и отражают индивидуальность и своеобразие фенотипа клеточной поверхности при лейкозном процессе.

У 2% больных встречаются Т-клеточные формы, а у некоторых преобладают клетки с Т- и В-клеточными маркерами (Барышников А.Ю., 1989). Во многих случаях развивается недостаточность всех циркулирующих поликлональных иммуноглобулинов, ослабляется реакция антител на антигены, снижается бласттрансформация лимфоцитов на поликлональные митогены. В то же время нередко отмечается относительно повышенная спонтанная БТЛ – явление, исчезающее во время ремиссии. У больных возникают повторные инфекции, что объясняется недостаточностью как клеточноопосредованного иммунитета, так и антител.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное заболевание, при котором пролиферирующие бласты в 90% случаев несут характерный признак Ph¹-хромосому. Бластные кризы при ХМЛ сопровождаются появлением клеток, отличающихся по фенотипу и морфологии от предыду-

ших. Примерно в 30% случаев это blasts В-клеточных предшественников, а в 30% - они имеют маркеры мислобластов, иногда – эритробластов, мегакариобластов или более ранних предшественников.

Лимфогранулематоз. Основой для его диагностики служат результаты биопсии увеличенных лимфатических узлов (подмышечных, поднижнечелюстных и др.). Процесс начинается в отдельных группах узлов, постепенно в него вовлекаются другие узлы и селезенка. Характерны диффузные разрастания соединительной ткани, одноядерные клетки Ходжкина и многоядерные клетки Штернберга-Рида. Стимуляция митогенами клеточно-опосредованного иммунитета, первичная и вторичная выработка антител понижены и не согласуются со стадиями болезни, однако они восстанавливаются во время ремиссий. Уровень комплемента тоже понижен, возвращается к норме при ремиссиях. Помимо антител против лимфоцитов определяется сывороточный фактор, который уменьшает общее число Т-клеток и бластогенез нормальных лимфоцитов, вызванный поликлональными митогенами. Уровень ЦИК повышен независимо от стадии процесса, но чаще у больных с интоксикацией.

Множественная миелома характеризуется неконтролируемой моноклональной пролиферацией плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины или их фрагменты. В организме больного появляется большое количество парапротеина (М-компонент при электрофорезе), способного к криопреципитации и представляющего собой IgG (50%), IgA (22%), IgM (12%). IgD- и IgE-продуцирующие мисломы встречаются очень редко. Наряду с целыми молекулами Ig появляются их различные фрагменты. У 86-99% больных имеются белки Бенс-Джонса – димеры каппа- или лямбда-легких цепей (молекулярная масса 42 кД) иммуноглобулинов, которые выделяются с мочой. Большое количество парапротеинов подавляет синтез антител, способствует рецидивирующей инфекции, может вызвать дисфункцию канальцев и почечную недостаточность. Наличие скоплений пролиферирующих плазматических клеток в костях вызывает анемию, остеопорозы, переломы костей, угнетает костномозговое кроветворение. Выявлен ряд других парапротеинемий, при которых наблюдается патологическая продукция иммуноглобулинов и их фрагментов. Парапротеинемии часто сопровождаются амилоидозом.

Диагностика основывается на клинических, рентгенологических (поражение костей) данных и иммунологическом исследовании сыворотки крови и мочи моноспецифическими антисыворотками против тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов в реакциях иммуноэлектрофореза (после концентрирования образцов) и в ИФА. В норме с мочой выделяется 2-8 мг/сутки белка цепей. При миеломе – 5-2000 мг/л. При миеломе G уровень иммуноглобулинов в крови составляет более 20 г/л. В костном мозге – более 30% плазматических клеток. Для лечения применяют полихимиотерапию в сочетании с трансплантацией костного мозга.

Макроглобулинемия Вальденстрема сопровождается пролиферацией клона плазматических клеток, секретирующих IgM (в крови выше 5 г/л) и ненормальным распределением белков при электрофорезе в зоне гамма-глобулинов. Нередко эти IgM являются криоглобулинами. В моче имеются капиллярные цепи иммуноглобулинов (белки Бенс-Джонса). Клинически отмечается слабость, кровоточивость, увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, синдром Рейно, холодовая крапивница. Применяют плазмаферез, иммунодепрессанты и глюкокортикостероиды.

Болезнь тяжелых цепей сопровождается гиперпродукцией аномальных тяжелых цепей иммуноглобулинов и отложением их в тканях, что может вести к амилоидозу. У цепей α , γ , μ , δ или дельта отсутствует СН1 домен. Уровень их в крови больше 20 г/л. Наблюдаются гиперплазия лимфоузлов, пролиферация плазматических клеток в костном мозге, спленомегалия.

Криоглобулинемия сопровождается синтезом иммуноглобулинов, которые преципитируются при низкой температуре. Для их выявления берут кровь из вены шприцем, нагретым до 37°С, и инкубируют при 37°С для свертывания. Сыворотку больного и контроль (здорового) инкубируют при 4°С и через 2 суток определяют концентрацию белка в преципитате. После отсасывания надосадка холодным шприцем его разводят до исходного объема физиологическим раствором. В норме в сыворотке имеется не более 80 мкг/мл криоглобулинов, у больных – 500-5000 мкг/мл. Можно измерять через сутки высоту осадка криоглобулинов, поместив сыворотку в узкую пробирку или капилляр и сравнивать с контролем.

Криоглобулинемия наблюдается при миеломной болезни, аутоиммунных заболеваниях, инфекциях (гепатите), лейкозах и др. Лечение: основного заболевания.

14. ИММУНОДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Антигены опухолей и противоопухолевый иммунитет

Основные отличия опухолевой клетки от нормальной – способность быстро размножаться (подобно бактериям), проникать в окружающие ткани, переноситься с кровью или лимфой в различные ткани и органы (метастазировать), создавать там колонии и разрушать нормальные ткани. Опухолевые клетки низкодифференцированы, теряют многие свойства, присущие зрелым клеткам, но отличаются от клеток эмбриона, хотя и выделяют некоторые их вещества – антигены.

Опухоли возникают в результате генетической трансформации нормальных клеток. Причинами этой трансформации могут быть вирусы, физические факторы (лучевая энергия) и химические вещества – канцерогены.

Существует три группы вирусов, способных вызывать трансформацию нормальных клеток в опухолевые:

1. Экзогенные онкогенные вирусы
2. Эндогенные провирусы, протоонкогены
3. Обычные вирусы, представители различных семейств.

Впервые П. Раус (1911) показал, что при введении курам бесклеточного фильтрата куриной саркомы (опухоли из фибробластов), у них возникают аналогичные саркомы. Р.Шоуп проделал аналогичные опыты с папилломой и раком у кроликов: бесклеточные фильтраты опухолей вызывали аналогичные опухоли у здоровых животных. Затем А.Гросс (1951) выделил вирус, вызывающий лейкоз (опухоль из лейкоцитов) у мышей. Зильбер Л.А. (1946) создал вирусно-генетическую теорию рака, по которой геном вируса встраивается в клеточный геном в виде провируса и изменяет тем самым свойства клетки.

Как вирусы, так и агенты-канцерогены в итоге вызывают мутации – появление *онкогенов*. Эти онкогены возникают из нормальных клеточных генов вследствие их мутации. Нормальный ген, мутация нуклеотидов которого может привести к злокачественной трансформации клетки, называют *протоонкогеном*. Помимо мутаций его превращению в онкоген способствует угнетение функций *антионкогенов*, ингибирующих процесс пролиферации и опухолевой трансформации. Описано несколько десятков протоонкогенов, которые в норме синтезируют различные продукты метаболизма клетки – ферменты, цитокины, рецепторы, регулирующие в итоге пролиферацию и дифференцировку. Так, например, протоонкоген *SRC* кодирует нерецепторную тирозинкиназу, а мутации его приводят к некоторым опухолям толстой кишки; *C-MYC* – кодирует фактор транскрипции, регулирующий клеточный цикл, а после его мутации – возникают лимфома Бэркита и другие опухоли; *RET (GDNF-R)* – рецепторная тирозинкиназа ответственна за рак щитовидной железы и других эндокринных желез; *PRAD / циклин D1* – регулятор клеточного цикла – за рак молочной железы и др.

Продукты онкогенов служат антигенами.

Возможность *антигенного различия* опухолевых и нормальных клеток можно предположить, учитывая их морфологические и биохимические особенности, а также ряд биологических свойств (способность к метастазированию и др.). Об участии иммунных механизмов защиты при раке в какой-то мере свидетельствуют документально зарегистрированные случаи самоизлечения. Первые попытки обнаружения опухолеспецифических антигенов относятся к началу прошлого столетия, когда рядом исследователей были проведены эксперименты по иммунизации животных экстрактами опухолей. Последующие прививки таких же опухолей показали, что у животных наблюдается их отторжение. Был сделан вывод о наличии опухолеспецифических антигенов. Однако в ранних исследованиях не учитывалась генетическая идентичность экспериментальных животных и отторжение пересевивных опухолей происходило по законам трансплантационного иммунитета.

Антигенное отличие опухоли от нормальных тканей было установлено в работах Л. А. Зильбера и его учеников (1948-1955 гг). С помощью разработанной под его руководством реакции анафилактики с десенсибилизацией было доказано различие антигенного профиля здоровых тканей и опухолей человека.

Используя метод иммунной фильтрации, Г.И. Абелев показал (1982), что антиген гепатомы мышей является фетопротейном. Ю.С. Татаринев (1964) выделил $\alpha 1$ -глобулин из сыворотки больных первичным гепатоцеллюлярным раком печени (альфафетопротейн). Затем в экстрактах опухолей толстой кишки был обнаружен ассоциированный с опухолью антиген, подобный антигену желудочно-кишечного тракта эмбриона (раково-эмбриональный антиген). Это были первые достижения онкоиммунологии, которые в последующем нашли широкое применение в клинической практике.

После этих работ предпринимались многочисленные попытки обнаружения и выделения опухолеспецифических антигенов. Оказалось, однако, что все, или почти все антигены, выявленные в опу-

хотях и крови больных раком, встречаются на ранних этапах онтогенеза человека и в нормальных клетках. Поэтому эти антигены называли не специфическими, а ассоциированными с опухолями.

В результате этой опухолевой трансформации изменяются антигенные свойства клеток. Некоторые антигены при этом исчезают, особенно органо- и тканево-специфичные (*антигенное упрощение*). В то же время возможно появление новых антигенов или резкое увеличение концентрации тех, которые в норме имеются в небольшом количестве (*антигенное усложнение*). Вариантом антигенного усложнения является *антигенная реверсия*, когда клетки синтезируют эмбриоспецифические белки в количестве, не характерном для данного этапа онтогенеза. Среди них известны альфафетопротейн АФП и раково-эмбриональные антигены (РЭА). Синтез эмбриоспецифических антигенов в определенной степени присущ всем опухолям.

Неоантигены могут появиться в опухолях и вследствие *антигенной дивергенции*, под которой понимают появление антигенов, характерных для тканей иного гистогенеза (например, появление в гепатомах антигенов, свойственных почке).

Поэтому эти отличия заключаются не в наличии в опухоли антигенов, присущих исключительно только злокачественным клеткам, а в изменении антигенного фенотипа клеток в результате упрощения, усложнения, реверсии или дивергенции нормальных клеточных антигенов. Вследствие этих процессов возникают клетки с уникальным фенотипом, отличающимся мозаичностью своих антигенов. Эта особенность не только отличает опухолевые клетки от нормальных, но и нередко является причиной гетерогенности их клонов внутри опухоли, которая может усиливаться в процессе опухолевого роста, что осложняет иммунодиагностику и особенно иммунотерапию рака.

Комбинации и наборы различных антигенных детерминант образуют уникальные комплексы антигенов сложного строения. Вместе с тем отдельные из детерминант, входящих в их состав могут быть в нормальных тканях, особенно эмбрионов. Поэтому на поверхности опухолевых клеток могут возникать уникальные антигенные структуры, специфично взаимодействовать с которыми способны лишь соответствующие поливалентные рецепторы лимфоцитов, тогда как антитела далеко не всегда выявляют их (Новиков Д.К., 1988).

Основой современных представлений о роли иммунных реакций в онкопроцессе является идея об иммунологическом надзоре за антигенным постоянством внутренней среды организма. Принято считать, что возникающие в организме опухолевые клетки распознаются как чужеродные и могут элиминироваться клетками системы иммунитета (СИ): антителами, Т-киллерами, ЕК, макрофагами. Процесс опухолевой трансформации является следствием активации специальных онкогенов, образовавшихся из проонкогенов под влиянием различных факторов. Протоонкогены могут быть вирусными или клеточными, но получившими максимум «самостоятельности», не отвечающими на нормальные регуляторные сигналы вследствие мутаций. Отсюда следует, что онкогены ответственны за появление неоантигенов и обуславливают антигенные различия опухолевых и нормальных клеток.

За многие годы экспериментальных и клинических исследований получен целый ряд доказательств участия СИ в предупреждении возникновения и в угнетении роста опухолей (Зильбер Л.А. и соавт., 1969). В.В. Гордилова и соавт. (1983) установила, что антигены аутологичной опухоли могут вызывать положительную кожную реакцию у больных раком, т.е. существует иммунная реакция на опухоль у человека. Так, было установлено, что опухолевые клетки имеют антигены, отличающие их от нормальных. Эти антигены способны индуцировать иммунный ответ, подавляющий рост опухоли. Вероятность возникновения опухолей увеличивается при некоторых формах иммунодефицитов и после иммунодепрессивной терапии. У опухоленосителей выявляются антитела и сенсibilизированные лимфоциты, специфично взаимодействующие с аутологичными и сингенными опухолюассоциированными антигенами. Обнаружена связь между их активностью и клинической стадией опухолевого роста — в поздние стадии иммунные реакции угнетаются. Выживаемость больных нередко коррелирует с показателями СИ. Специфическая (антигенами опухолей) и неспецифическая иммуностимуляция в ряде случаев угнетает рост опухолей.

Однако с приведенными доказательствами не согласуется ряд фактов противоположного характера. Это и усиление роста опухоли вследствие специфической иммунной реакции, и отсутствие увеличения частоты опухолей при некоторых иммунодефицитах (мышь-nude), и др. Однако все они вполне объяснимы теми или иными особенностями взаимодействия опухолевых клеток и факторов СИ.

Существуют два основных вида резистентности к опухолям: *естественная (врожденная) и приобретенная (иммунная)*. До недавнего времени в центре внимания находилась вторая, а о существовании первой почти ничего не было известно. Однако после обнаружения естественных киллеров (ЕК) интерес к системе естественной резистентности резко возрос. Естественную противоопухолевую резистентность могут осуществлять ЕК, макрофаги (моноциты), гранулоциты и система комплемента. По-видимому, роль их сводится лишь к предупреждению появления опухолевых клеток, но они не разрушают растущую опухоль.

Разные системы естественной резистентности действуют в лимитированных соотношениях и в узком диапазоне. Для подавления роста опухолевых клеток обычно необходимо наличие нескольких лейкоцитов на одну клетку-мишень (ЕК, макрофага, гранулоцита). Причем в ряде случаев эффект подавления наблюдается лишь при соотношении лейкоцит-мишень, равном 30-50:1. Такие соотношения в про-

цессе роста опухоли не отмечены. Наибольшей активностью обладают ЕК, которые могут распознавать опухолевые клетки специальными рецепторами, связывающимися с их мембранными ганглиозидами и гликопротеидами и индуцирующими их киллерный эффект при отсутствии на опухолевых клетках аутологичных HLA-молекул I класса. Однако количество ЕК невелико: в селезенке мышей - 0,6-2,4%, в крови человека - 2-6, в лимфатических узлах - менее 1%. В то же время, последние являются основным барьером на пути роста и метастазирования опухолей. Более того, многие опухоли резистентны к ЕК, которые наиболее эффективно повреждают культивированные *in vitro*, а не свежие аутологичные клетки. Число спонтанно возникающих опухолей не увеличивается при отсутствии ЕК или цитотоксических макрофагов. Поэтому, несмотря на то, что системам естественной резистентности в настоящее время придается большое значение, все же по этому вопросу нет достаточного количества подтверждающих реальных фактов. И если в иммунотерапии еще существуют некоторые пути использования и активации этих систем (интерферон, интерлейкины и др.), то в диагностике рака определение их активности пригодно лишь для прогноза и контроля за иммунодепрессией при химио- и лучевой терапии, но не для обнаружения первичной опухоли.

Наличие антигенных отличий опухоли от нормальной ткани — важный, но не достаточный фактор развития иммунной реакции. Для этого необходимы высокочувствительная *антигенраспознающая система*, способная запустить иммунный ответ, воспринимающие эти сигналы иммунocyты, обеспеченность их пролиферации энергетическими и другими ресурсами, отсутствие супрессирующих факторов, чтобы в конечном итоге возникли эффекторы реакции, представленные иммунными лимфоцитами и/или антителами, которые можно определить в тестах *in vivo* и *in vitro* как противоопухолевые.

Следует отметить, что общепринятая схема развития иммунного ответа на различные антигены, основанная на взаимодействии как минимум трех типов клеток – макрофага, Т- и В-лимфоцитов, приемлема и для реакции на опухольассоциированные антигены, хотя прямых доказательств этому, особенно в отношении опухолей человека, не получено. Наиболее достоверные наблюдения основываются на закономерностях развития реакций при смешанном культивировании аутологичных опухолевых (или их антигенов) и иммунокомпетентных клеток. Однако при этом обычно выявляются лишь эффекторные фазы иммунной реакции, так или иначе модифицированные условиями культивирования. Поэтому основные выводы о развитии иммунной реакции к антигенам опухолей сделаны на экспериментальных моделях.

Специфические иммунные реакции на антигены опухоли обусловлены появлением антител или иммунных CD8⁺ Т-лимфоцитов-киллеров. Формированию этих эффекторных звеньев иммунитета предшествуют многоэтапные клеточные взаимодействия. Механизм запуска иммунного ответа зависит от химической природы, молекулярной массы, степени чужеродности антигена, возможности и силы его взаимодействия с иммунокомпетентными клетками организма.

Имунологическое распознавание – сложный процесс кооперативных взаимодействий между антигенами опухоли и иммунокомпетентными клетками, их рецепторами и молекулами. Первоначальными структурами, взаимодействующими с антигеном, могут быть дендритные клетки, рецепторы В-лимфоцитов, макрофагов, факторы систем комплемента, другие иммунологически активные макромолекулы (естественные антитела и др.), образующие комплексы с антигеном и обеспечивающие активацию иммунокомпетентных клеток. Поэтому распознавание антигена, т. е. первичное взаимодействие с ним, не является привилегией лимфоцитов. Молекулы различных звеньев системы иммунитета (макрофагов, дендритных клеток, гранулоцитов, комплемента), первично взаимодействующие с антигеном, могут оказать решающее влияние на конечный итог развития иммунной реакции или толерантности к антигену (Новиков Д.К., 1988).

Механизм развития иммунного ответа при опухолевом росте имеет ряд особенностей. Антигены опухоли – слабые иммуногены. Однако в процессе распознавания антигенов-пептидов участвуют HLA-молекулы, а липидных антигенов – CD1. Пролiferация опухолевых клеток сопровождается *выделением постоянно возрастающих доз низкоиммуногенных, т. е. толерогенных антигенов*. Динамика этого процесса близка к той, которая наблюдается при гипосенсибилизации аллергенами (постепенное увеличение дозы) и, возможно, является одной из причин появления блокирующих антител и активации супрессоров при опухолевом росте. Причиной дефектности иммунного ответа на опухолевые антигены, его эффекторных механизмов разрушения неопластических клеток, может быть нарушение функций субпопуляций лимфоцитов, других лейкоцитов, а в целом – ответа. Эти нарушения возникают и усиливаются под влиянием различных биологически активных веществ (цитокинов), выделяемых опухолевыми клетками, которые аналогичны медиаторам иммунной системы. Например, клетки опухоли выделяют ИЛ-10 и другие цитокины, ингибирующие распознавание антигенов дендритными клетками; угнетающие экспрессию HLA-молекул I и II классов (ключевых молекул антигенного распознавания) как на иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах, макрофагах), так и на самих опухолевых клетках.

Меланомы и другие опухоли образуют много иммуносупрессивных факторов: трансформирующий фактор роста (ТРФβ), Fas-лиганд, фактор роста эндотелия сосудов, антиген МИС-1 и др. Один из подходов иммунотерапии – угнетение продукции ТРФβ (down-регуляция), однако она чревата индукцией аутоиммунных реакций.

При взаимодействии лейкоцитов больных раком с антигенами опухолевых клеток возникает целый ряд биологических эффектов с последствиями как для тех, так и для других. В зависимости от кон-

клеточных условиях усиливается или угнетается пролиферация неопластически трансформированных клеток, которые выделяют вещества, стимулирующие супрессорные и угнетающие некоторые эффекторно-звенья иммунной реакции, в конечном итоге модифицирующие ее развитие так, что она оказывается не способной элиминировать индуцировавшие ее онкоантигены.

Иммуномодуляция противоопухолевого ответа цитокинами, выделяемыми опухолью, служит основой его неэффективности.

Среди лейкоцитов, *инфильтрирующих опухоль*, имеются лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги. Причем фенотип мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов, ЕК и др.) отличается от клеток крови наличием молекул межклеточного взаимодействия VLA-4, LFA-1, CD49a, CD58, CD54, CD65 и других.

Внутриопухолевые лимфоциты при РМЖ представлены CD4 и CD8 в равных количествах, часть их активированы – имеют ИЛ-2 рецепторы, антигены HLA I и II классов. Опухольсассоциированные антигены представлены CEA (РЭА), MAGE-1, HEP-2/neu, p53, MHC-1.

Свежесвыделенные из опухоли мононуклеары оказывают цитотоксическое действие на аутологичные опухолевые клетки. Эту цитотоксичность можно усилить с помощью ИЛ-2 и других цитокинов, что наряду с экспрессией CD45RO, указывает на наличие цитотоксических клеток памяти. Среди таких клеток преобладают CD3⁺CD8⁺CD25⁺Т-лимфоциты. Однако процент опухолевых специфических Т-лимфоцитов среди всех мононуклеаров небольшой, а преобладают лимфоциты, находящиеся в состоянии анергии, не обладающие противоопухолевой активностью.

Различные популяции и субпопуляции лейкоцитов больших отвечают на антигены опухоли выделением биологически активных веществ, в том числе медиаторов ПЧЗТ и ПЧНТ *in vivo*, что нередко препятствует последующему выявлению их реактивности *in vitro*. В клинике наиболее изучены эффекторные фазы противоопухолевой иммунной реакции. Как установлено, в них участвуют Т- и В-лимфоциты, гранулоциты и макрофаги. Последние могут связывать своими Fc-рецепторами антитела и за счет них специфично взаимодействовать со свободными антигенами опухоли, а не только оказывать антителозависимую цитотоксичность (АЗКЦ) и другие неспецифические эффекты. По-видимому, такая *специфическая реакция лейкоцитов (ЕК, гранулоцитов, макрофагов) на свободные антигены опухоли, продуцируемые ею в избытке*, – одна из причин того, что не срабатывает механизм АЗКЦ, когда антитела связываются с мембранными антигенами опухолевой клетки, а затем с лейкоцитом.

Следует отметить, что опухолевые клетки, особенно гемобластные, тоже экспрессируют Fc-рецепторы для иммуноглобулинов и могут ими, а не Fab-фрагментами (активными центрами) связывать противоопухолевые антитела, «укрываясь» таким образом от их цитотоксического действия при участии комплемента и АЗКЦ.

Существует и возможность комбинированного взаимодействия лейкоцитов с антигенами опухолевых клеток, с одной стороны, за счет связанных с их Fc-рецепторами антител, с другой – различными «неспецифическими» рецепторами, подобными ЕК. Такая комбинированная реагирующая структура, а также рецепторы иммунных лимфоцитов, по-видимому, различают на мембране опухолевой клетки комплексный набор антигенных детерминант, который может не выявляться свободными антителами.

Важнейшим механизмом противоопухолевого иммунитета служат Т-лимфоциты, несущие Т-клеточный рецептор, специфично взаимодействующий с антигенами опухоли. Опухольспецифичные Т-хелперы (CD4) выделяют цитокины, усиливающие синтез противоопухолевых антител и активирующие макрофаги, ЕК, Т-киллеры (ЛАК-клетки), а опухолевые специфичные CD8Т-лимфоциты-цитотоксические оказывают цитотоксический эффект на опухолевые клетки.

Оба типа CD4 Т-лимфоцитов – Тх 1 и Тх 2 участвуют в противоопухолевом иммунитете, но Тх 1 способствуют формированию CD8 Т-цитотоксических лимфоцитов.

Цитотоксическое действие лимфоцитов на аутологичные и аллогенные опухолевые клетки *in vitro* – твердо установленный факт. Правда не всегда достаточно хорошо выявляемый, особенно у больных III-IV стадиями рака и при недостаточном соотношении лимфоцит/опухолевая клетка. Лимфоциты больных раком под влиянием антигенов аутологичной опухоли выделяют медиаторы ГЗТ (ПЧЗТ), в частности, фактор, подавляющий миграцию (MIF), что доказывает наличие у них специфических рецепторов к этим антигенам.

На основе получения аутологичных клонов Т-лимфоцитов с *противоопухолевой специфичностью*, возможно, удастся раскрыть не только сущность их взаимодействия и опухолевых клеток, но и природу опухолевых специфических антигенов. Выявлено несколько групп опухолевых специфических антигенов, *распознаваемых аутологичными цитотоксическими Т-лимфоцитами*. Это пептиды, представляемые Т-лимфоцитам HLA-молекулами I класса, имеющимися на антигенпредставляющих клетках (дендритных клетках, макрофагах и др.). Среди них известны широко распространенные антигены, кодируемые генами MAGE, BAGE, GAGE, присутствующие в различных опухолях.

Один из антигенов при меланоме – MAGE A10 является нонапептидом GLYDGMENL, представляемым цитотоксическим Т-лимфоцитом в ассоциации с молекулой HLA-A2.1, клон которых лизировал клетки этой меланомы.

Аутологичные CD4 Т-хелперы-цитотоксические взаимодействуют с антигеном MAGE-3 меланомы представляемым молекулой HLA-DR11.

Семейство 15 генов MAGE кодирует группу опухоеспецифических пептидов, которые имеются чаще в меланомах (56%), раке легкого (49%), раке мочевого пузыря (24%), молочной железы (18%), но отсутствуют в раке почки, лимфомах. В нормальных тканях их нет. Они обнаружены только в яичках и плаценте. В яичках они имеются в сперматогониях и сперматоцитах, которые не несут HLA-молекул и поэтому не разрушаются антителами анти-MAGE. Для связывания MAGE-1 необходима HLA-A1 молекула. BAGE и GAGE – позитивны 17-20% меланом, 20-25% сарком, 10-27% не мелкоклеточного рака легкого. GAGE-1 и 2 связывается HLA-Cw6 молекулой. Антиген рака почки (RAGE) тоже выявлен с помощью клона аутологичных цитотоксических Т-лимфоцитов, он связывается с HLA-B7, но встречается в 3% этих опухолей и в 20% сарком и редко в других опухолях. Отсутствует в нормальных клетках, кроме клеток рогаговицы, не экспрессирующих HLA-молекул I класса.

Вторую группу составляют дифференцировочные антигены меланом, которые имеются в нормальных меланоцитах (тирозидаза, Melan-A /Mart-1, gp100, gp75) они связываются с HLA-A2. Третья группа – антигены, возникшие в результате мутаций: β -катенин, MHC-1, CDK4; HER-2/neu – карциномы молочной железы и яичников; E-6, E-7 – вирусной папилломы человека HPV16 в карциноме шейки матки; MHC-1 – муциновые антигены: рак молочной железы, яичников и поджелудочной железы. Выявляются новые специфические раковые антигены, характерные только для аутологичной опухоли.

По-видимому, антигенный профиль каждой опухоли индивидуален, что указывает на необходимость получения аутовакцин.

Итак, противоопухолевый иммунитет осуществляется следующими клетками и механизмами:

Естественный неспецифический иммунитет

- естественные киллеры (ЕК)
- активированные макрофаги и гранулоциты
- ФНО α , γ -интерферон и другие цитокины, оказывающие цитотоксический и антипролиферативный эффект
- тромбоциты (медиаторы и цитотоксины)

Приобретенный специфический противоопухолевый иммунитет

- лизис компонентом опухолевых клеток, покрытых антителами (в основном в крови)
- лизис лейкоцитами опухолевых клеток, покрытых антителами – АЗКЦ, а также их фагоцитоз
- лизис опухоеспецифичными Т-киллерами
- антипролиферативное действие опухоеспецифичных В-лимфоцитов

Неэффективность противоопухолевого иммунитета по механизму сходна и даже аналогична такой же неэффективности антибактериального и противовирусного иммунитета при инфекциях:

- скорость размножения опухолевых клеток выше, чем формирование эффекторов иммунитета;
- лейкоциты, связавшие противоопухолевые антитела, взаимодействуют не с мембранами опухолевых клеток, а с растворимыми опухолевыми антигенами;
- опухоль: а) выделяет цитокины, модифицирующие, супрессирующие иммунный ответ, подавляющие экспрессию HLA-молекул, блокирующие активность цитотоксических лимфоцитов; б) постоянно секретирует толерогенные дозы антигенов; в) экспрессирует молекулы, индуцирующие апоптоз лимфоцитов; г) связывает иммуноглобулины-антитела через Fc-рецепторы.

Методы коррекции этой неэффективности противоопухолевого иммунитета служат основой иммунотерапии опухолей.

Иммунодиагностика опухолей

Для клинической иммунологии опухолей характерны три основные направления: 1) изучение антигенов опухолей, их определение в крови больных с целью диагностики; 2) оценка иммунного статуса больных раком по показателям Т- и В-систем лимфоцитов и других клеточных и гуморальных факторов иммунитета для контроля за химио- и лучевой терапией; 3) иммунотерапия опухолей. Все три направления подчинены одной цели – разработке методов диагностики, прогноза и иммунотерапии опухолей.

С целью иммунодиагностики рака можно использовать различные методы и подходы:

- определение циркулирующих антигенов и других маркеров опухоли с помощью моноклональных и обычных антител;
- использование меченных изотопами моноклональных антител для индикации локализации опухоли; МАТ, меченые флюорохромами для ее морфологической характеристики;
- выявление клеточноопосредованных реакций на антигены, ассоциированные с опухолью;
- измерение кожной реактивности на эпитопы антигенов опухоли;
- обнаружение антител, реагирующих с опухолевыми клетками и их очищенными антигенами.

Кроме того, для прогноза заболевания, контроля за иммунодепрессией при химиотерапии и за иммунотерапией применяется оценка иммунного статуса.

Иммунодиагностика путем выявления антигенов опухоли в крови

Различают несколько групп антигенов, ассоциированных с опухолями человека, обнаружение которых в крови в повышенном количестве имеет диагностическое значение: моноклональные антигены (иммуноглобулины и их легкие цепи, продуцируемые клетками плазмцитом); антигены, ассоциированные со злокачественной трансформацией клетки (антигены вирусных опухолей, групповые антигены крови, чужеродные для данного индивида и специфические антигены опухолей, идентифицируемые с помощью моноклональных антител); опухолево-эмбриональные антигены; дифференцировочные тканево-специфичные антигены, используемые для классификации лейкозов и лимфом; физиологические маркеры – специфические продукты соответствующей ткани. Выявляемые антигены опухоли обозначают как онкомаркеры. Их известно более 200.

Выявление онкомаркеров позволяет идентифицировать опухоли на достаточно ранних стадиях, определять эффективность терапии и делать прогноз. Увеличение уровня опухолевого маркера указывает на прогрессирование заболевания, в частности, на метастазирование. При регулярном наблюдении за уровнями онкомаркеров можно обнаружить метастазы за 4-6 месяцев до их клинического проявления. Согласно ВОЗ рекомендуемые интервалы взятия проб для анализа: 1 раз в месяц в течение 1-го года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение второго года после лечения, 1 раз в 3 месяца в течение 3-го года наблюдения. Важным показателем является динамика изменений, а не абсолютные показатели концентрации. Надежность анализа опухолевых маркеров зависит от чувствительности и специфичности используемых методов. Одновременное определение нескольких маркеров, характерных для опухоли данной локализации резко повышает достоверность и точность диагностики (табл. 14.1).

Таблица 14.1

Клиническое использование опухолевых маркеров

Локализация рака	Гистологический тип	Опухолевый маркер	Диагноз	Стадия	Прогноз	Мониторинг
Молочная железа	Аденокарцинома	РЭА	+	++	++	+++
		МСА	+	+	+++	+++
Легкие	Мелкоклеточный рак легкого	НСЕ	++	++	+++	+++
		РЭА	+	+	++	+++
		РЭА+СА19-9	+	+	+	+++
Ободочная и прямая кишка	Аденокарцинома	РЭА	++	++	+++	+++
Печень	Гепатоцеллюлярная карцинома	АФП	+++	-	-	+++
	Метастазы из первичной опухоли	РЭА	++	-	+	+++
Желудок	Аденокарцинома	СА-19-9	++	-	-	+++
		РЭА	-	-	-	++
Поджелудочная железа	Аденокарцинома	СА 19-9	+++	-	-	+++
		РЭА	+	-	+	++
Яичко	Нессеминома	АФП и/или ХГ	+++	++	+++	+++
	Семинома	ХГ	+++	++	+++	+++
Матка	Аденокарцинома	РЭА	-	-	-	++
	Хорионкарцинома	ХГ	+++	+++	+++	+++
Яичник	Слизистые опухоли	РЭА	-	-	-	+++
	Эпителиальные опухоли кроме слизистых	СА 125	-	++	-	+++
	Эмбриональная клеточная опухоль	АФП и/или ХГ	+++	-	-	+++
Щитовидная железа	Медуллярная карцинома	РЭА+ кальцитонин	+++	++	++	+++
Предстательная железа	Аденокарцинома	Кислая фосфатаза (простатический изофермент)+ PSA	++	+++	+++	+++

Примечание к трактовке результатов: + – полезный, ++ – важный, +++ – очень важный.

АФП – альфафетопротейн, эмбриоспецифический антиген у животных и человека. Это гликопротеид, содержащий менее чем 2,3% углеводов. Относительная молекулярная масса (ММ) около 72 000, константа седиментации 4,5 S. Является нормальным α_1 -глобулином фетальной сыворотки. Синтезируется клетками эмбриональной печени и другими эмбриональными клетками. Обычно у взрослых людей его синтез угнетается, но активируется в клетках гепатом, тератобластом или в их метастазах. В норме в сыворотке крови выявляется не более 1-2 нг/мл АФП, верхняя граница – 15 нг/мл. Чувствительность различных радиоиммунных методов колеблется от 1 до 30 нг/мл. При тератобластомах уровень АФП в сыворотке может достигать 1000 нг/мл. Техник двойной диффузии АФП находили у 30-80% больных. Однако при использовании радиоиммунологических и иммуноферментных методов увеличение его концентрации обнаружено не только при раке (до 78%), но и при некоторых других заболеваниях (острые и хронические гепатиты, 30-40%). Комбинация сканирования и ангиографии с определением АФП резко увеличивает достоверность диагноза.

РЭА – раковоэмбриональный антиген, был изолирован из опухоли толстой кишки. Он присутствует в опухолях желудочно-кишечного тракта и гомологичных фетальных органах до 6-го месяца эмбрионального развития. Высокоиммуногенный гликопротеин. Содержит 45% углеводов: галактозу, фруктозу, маннозу, N-ацетилглюкозамин и сиаловую кислоту, богат глутаминовой и аспарагиновой кислотами, имеет ММ 180000. При иммуноэлектрофорезе мигрирует к катоду. Связан с мембраной опухолевых клеток. Для определения РЭА в сыворотке крови используются радиоиммунные и иммуноферментные методы.

РЭА обнаруживается у 80-90% больных раком не только желудочно-кишечного тракта, но и при опухолях других локализаций, а также у 30% нераковых больных (алкогольный цирроз, панкреатиты). У здоровых людей он не выявляется, если уровень 2,5 пг/мл считать нормальным. Среди больных с неопухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта 27,2% имеют повышенное содержание РЭА, при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта – 43,4 и при опухолях другой локализации – 18,3%. В концентрации, превышающей 20 нг/мл (что указывает на наличие опухоли), он регистрируется только у 1,2% больных доброкачественными опухолями и лишь у 16% – злокачественными. Хотя РЭА не является опухолюспецифическим антигеном, его определение в ряде случаев показано для диагностики и прогноза рака.

В литературе описано около 12 антигенов, родственных РЭА и перекрестно реагирующих с антигенами против него (сСА III, NGP-нормальный гликопротеин, СЕ-Х и др.).

Сывороточный хорионный гонадотропин – маркер, продуцируемый опухолями или плацентой. Имеются данные, что увеличение его концентрации (норма – меньше 1 нг/мл) наблюдается в 22% случаев при раке поджелудочной, в 4% – при раке толстой кишки (РТК) и в 17% случаев – при карциноме и некоторых других опухолях. Высокий уровень его постоянно поддерживается при хориокарциноме и опухолях гонад.

СА 19-9. Антитела к СА реагируют с углеводной антигенной детерминантой (СА 19-9), которая является сиалосодержащим олигосахаридом, биохимически родственным Lewis^x-веществу групп крови (SLe^a-Sialyl Lewis^x). СА 19-9-олигосахарид детерминанта гликолипида, содержащегося в меконии, а также компонент муциноподобного гликопротеина, имеющегося в сыворотке больных раком. Его содержат опухолевые клетки различного гистогенеза, но в большей степени клетки желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы, толстой кишки). Однако он имеется и в нормальных аналогичных клетках.

С помощью радиоиммунного метода проанализированы образцы сыворотки 750 больных раком, 1450 больных нераковыми заболеваниями и 2700 здоровых доноров. Критическим был принят уровень СА 19-9, равный 37 ед/мл и выше. Увеличение его содержания обнаружено у 79% больных раком поджелудочной железы, у 67% – раком гепатобилиарной системы, у 49% – гепатомой и у 7-58% – при раке толстой кишки в различных стадиях. Уровень выше 10000 Ед/мл указывает на наличие метастазов. При РЛ и РМЖ повышенный уровень СА 19-9 наблюдался в 12 и 10% случаев соответственно. Другие заболевания (панкреатиты, аутоиммунные, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта) сопровождались увеличением количества СА 19-9 в 15,3% случаев. Однако при циррозах эти цифры возросли до 19%, при хроническом активном гепатите – до 33, при массивном некрозе печени – до 58%. У доноров повышение пороговой концентрации этого маркера (37 ед/мл) отмечено в 0,4% случаев. Одновременное определение РЭА и СА 19-9 способствовало установлению более точного диагноза.

СА242 – онкомаркер используется в диагностике рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника. По сравнению с ранее используемыми для этих целей онкомаркерами, такими, как СА 19-9, СА50, В72.3, STN, S Le^a СА12-5, этот онкомаркер имеет ряд преимуществ. Эпитоп СА242 экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и СА19-9 - Sialyl Lewis (SLe^a). В зависимости от природы опухоли - доброкачественной или злокачественной, - экспрессия эпитопов СА242 и S Le^a имеет различия. В доброкачественных опухолях экспрессия СА242 низкая, в то время как в случае злокачественных опухолей его экспрессия значительно выше по сравнению с SLe^a поэтому и специфичность СА242 по сравнению с СА19-9 намного выше. Очень часто первоначальные симптомы рака поджелудочной железы одинаковы с симптомами, развивающимися при различных доброкачественных заболеваниях желчевыводящих путей.

Более высокая специфичность СА242 была отмечена и при диагностике доброкачественных заболеваний желчевыводящей системы, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. При использовании СА242 в клинике значительно снижается количество ложноположительных результатов.

При диагностике рака ободочной и прямой кишки СА242 также является более чувствительным, чем другие онкомаркеры. При специфичности теста 90% чувствительность составляет 40%. в то время, как чувствительность теста СА19-9 и СА50 составляет 23%. Совместное использование СА242 и СА19-9 не увеличивает чувствительность теста по сравнению с использованием теста СА242 в отдельности. РЭА также используется для мониторинга развития заболевания и эффективности терапии у пациентов с раком ободочной и прямой кишки. Но клиническое использование РЭА для ранней диагностики рака ободочной и прямой кишки ограничено его низкой специфичностью.

РЭА и СА242 экспрессируются независимо друг от друга. Комбинация онкомаркеров СА242 + РЭА повышает чувствительность теста на 25-40% по сравнению с ситуацией, в которой бы использовался только один СА242.

Границы нормы СА242 – 20-35 Ед/мл.

СА125. Для диагностики злокачественных новообразований яичников предлагаются тест-системы для определения опухолевого маркера СА125 в сыворотке и плазме крови. Антиген СА125 является высокомолекулярным гликопротеином, типа муцина, и содержит два отдельных домена в протеиновом коре, определяемых при помощи моноклональных антител Ос125 и М11. Антиген СА125 экспрессируется опухолевыми клетками эпителия яичников, а также другими патологическими и нормальными клетками, имеющими происхождение из Мюллерового протока. Наиболее высокий уровень концентрации СА125 определяется у пациенток с раком яичников, а именно эпителиальной аденокарциномой. В тоже время повышение уровня концентрации Са 125 может быть при наличии других злокачественных и доброкачественных заболеваниях, включая эндометриоз, а также при беременности и менструации. Верхняя граница нормы – от 35 Ед/мл до 65 Ед/мл.

При раке яичников высокий уровень СА125 отмечен в 82% случаев, при доброкачественных опухолях – в 24%, при раке других локализаций – в 46%. Он увеличивается при рецидиве и метастазировании опухолей.

Простаго-специфический антиген (PSA) представляет собой гликопротеин, продуцируемый секреторным эпителием предстательной железы. В своей структуре он имеет одну цепь с молекулярной массой 32 кДа, и является сериновой протеазой, близкой по свойствам химотрипсину. PSA в норме выделяется в семенную жидкость и играет функциональную роль в расщеплении белков семенных пузырьков и разжижении семенных сгустков. В норме уровень концентрации общего PSA в сыворотке крови невысокий (до 4 мкг/л), и повышение уровня PSA свидетельствует о патологии предстательной железы или травматическом повреждении. Повышенные уровни концентрации общего PSA (более 10 мкг/л) обнаруживаются у большинства пациентов с раком предстательной железы. Поэтому рекомендуется проводить обследование мужчин старше 40 лет на наличие этого маркера.

Являясь протеолитическим ферментом, PSA не должен существовать в сыворотке в активной форме, поэтому он образует стабильные соединения с ингибиторами протеаз α_2 -макроглобулином (α_2 M) и α_1 -антихимотрипсином (АСТ). Образование комплекса с α_2 M сопровождается полной инкапсуляцией PSA, поэтому комплекс PSA-(X2M не определяется при помощи иммуноферментного анализа.

Большая часть PSA (90%), определяемая при помощи ИФА, представлена в сыворотке в виде комплекса с α_1 -антихимотрипсином (PSA-АСТ), и только небольшая фракция PSA находится в сыворотке в свободном виде (free PSA < 1 мкг/л в норме). У различных людей соотношение между фракциями свободного PSA и комплекса PSA-АСТ подвержено большой вариации. В норме соотношение свободного PSA к общему составляет 0,25. Исследования показывают, что по сравнению с раком предстательной железы уровень концентрации свободного PSA при ее доброкачественных заболеваниях выше. Поэтому, для осуществления дифференциальной диагностики доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы необходимо определить соотношение между свободным и связанным PSA.

По данным исследований, молекула PSA содержит в своем составе 9 антигенных детерминантных групп, которые связываются с моноклональными антителами. Эпитопы детерминантных групп AI - AVII, доступные для связывания с моноклональными антителами, обнаруживаются у обоих свободного PSA и комплекса PSA-АСТ. В то же время эпитопы детерминантных групп BI - BVII доступны для связывания с моноклональными антителами только у свободного PSA.

Установлено, что если после простатэктомии уровень PSA выше 0,4 нг/мл, то развивается рецидив и метастазирование.

При массовом скрининге на PSA рак простаты выявляется с частотой от 1 до 2% у мужчин от 50 до 60 лет.

Фирмы предлагают тест-системы для определения общего и свободного простато-специфического антигена в сыворотке и плазме крови.

Антиген MUC-1 (СА15-3) является мембранным гликопротеином, типа муцина, и присутствует в нормальных и злокачественных эпителиальных клетках таких органов, как молочная железа, легкие, яичники и поджелудочная железа. Он попадает в кровяное русло и таким образом становится доступным для определения методом ИФА в сыворотке и плазме крови.

Клиническое применение определения СА15-3: мониторинг пациентов с раком молочной железы повышение или понижение уровня концентрации СА15-3 свидетельствует о динамике заболевания; в предоперационном периоде высокий уровень концентрации СА15-3 указывает на наличие опухоли с метастазами в послеоперационном периоде уровень концентрации СА15-3 является индикатором эффективности терапии; прогноз выживаемости; низкий предоперационный уровень концентрации СА15-3 указывает на благоприятный прогноз, и, наоборот, высокий уровень концентрации СА15-3 является неблагоприятным прогностическим признаком.

Для скрининга и ранней диагностики рака молочной железы определение уровня СА15-3 не используется, поскольку повышение уровня СА15-3 отмечается также у пациентов с циррозом, гепатитом, аутоиммунными заболеваниями, доброкачественными заболеваниями молочной железы и злокачественными опухолями легких, яичников и пищеварительного тракта. Верхняя граница нормы у небеременных женщин – 28 Ед/мл; у беременных в III триместре – 50 Ед/мл; при циррозе печени – до 50 Ед/мл.

NSE – гликолитический фермент – ендолаза представлен в виде нескольких изоферментов, состоящих из трех субъединиц - α , β , γ ($\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$). Изофермент, содержащий γ -субъединицу, называют нейронспецифической ендолазой (NSE). В норме в сыворотке (плазме) крови ее уровень составляет до 13 Ед/мл, редко до 20 Ед/мл. Повышение ее уровня наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, при опухолях нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения. NSE содержится в эритроцитах и тромбоцитах, поэтому при гемолизе уровень ее повышен.

Таким образом, опухолям различных локализаций присущи свои специфические антигены-маркеры, определение которых используется с целью диагностики.

СА 72-4 – муциноподобный гликопротеин, уровень в сыворотке крови повышен при раке желудка и яичников (норма 2-4 ед/мл).

СА 549 – муциноподобные гликопротеины, уровни повышены при раке молочной железы (норма СА 15-3 > 28 ед/мл, а СА 549 > 11 ед/мл).

SCC – гликопротеин, уровень выше 2 нг/мл выявляется при плоскоклеточных карциномах (рак шейки матки, носоглотки, легких и др.).

Раковый антиген: СА 50 – гликолипид. Показания к назначению: мониторинг течения заболевания и эффективности терапии при карциноме поджелудочной железы. Верхняя граница нормы – 23 Ед/мл. Повышенный уровень СА 50 (до 100 Ед/мл и выше) обнаруживают при циррозах печени и заболеваниях поджелудочной железы.

СА 195. Аналогичен маркеру СА 19-9.

Муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген (МСА). Определяют для мониторинга течения и выявления рецидивов карциномы молочной железы. Граница нормы – не выше 11 Ед/мл. Повышен уровень МСА у беременных (начиная с 4-го месяца) и в 20% случаев доброкачественных заболеваний печени и мастопатий.

Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1). Граница нормы – 2,3 нг/мл. Повышенный уровень CYFRA 21-2 обнаруживают при немелкоклеточной карциноме легких, при плоскоклеточной карциноме легких, при мышечноинвазивной карциноме мочевого пузыря. Незначительный подъем (до 10 нг/мл) наблюдается при доброкачественных заболеваниях печени, при почечной недостаточности.

Тканевой полипептидный антиген (ТРА) – пролиферативный антиген кератиновой природы с молекулярной массой 22000 Да. Обнаруживается в большинстве эпителиальных клеток, в сыворотке крови, в клеточных мембранах опухолевых клеток. Верхняя граница нормы – 85-120 Ед/мл. Повышенный уровень ТРА наблюдается при карциноме мочевого пузыря, у пациентов с карциномой молочной железы, бронхов, колоректального отдела кишечника, шейки матки. Повышен уровень ТРА и при некоторых доброкачественных заболеваниях легких, печени, урогенитального тракта.

Тканевой полипептид-специфический антиген (TPS) входит в состав тканевого полипептидного антигена, являясь основным его компонентом. Обнаруживается в большинстве эпителиальных клеток, в мембранах опухолевых клеток и в сыворотке крови. Уровень повышен при карциномах мочевого пузыря, молочной железы, бронхов.

Моноклональные антитела. В настоящее время получено большое количество моноклональных антител, специфичных к различным антигенам, ассоциированным с опухолевыми клетками. Хотя эти антитела, за небольшим исключением, выявляют антигены, имеющиеся и в нормальных клетках, однако в последних они обычно содержатся в очень низких концентрациях. Следовательно, повышение их уровня в крови больных можно использовать с целью иммунодиагностики опухолей. Моноклональные антитела высокоспецифичны, обладают постоянной активностью и стандартностью как реагенты. С их помощью обнаружено много новых антигенов, ассоциированных с опухолями различных локализаций. Перспективно одновременное определение у больных нескольких опухолеассоциированных антигенов, что увеличивает достоверность диагноза. Однако до сих пор не выявлено строго специфичного маркера, присущего только опухоли.

Специфичные к онкоантигенам моноклональные антитела, меченные изотопами, по-видимому, можно использовать и для выявления локализации опухоли, поскольку они избирательно накапливаются в них. Хотя в ткань опухоли попадает менее 0,003-0,01% введенных моноклональных антител, предполагают, что их можно применять не только для диагностики, но и в качестве носителей цитотоксинов для

доставки их в опухоль. Однако антитела животных, например мышьиные, для введения человеку мало-пригодны из-за возможности аллергических реакций, а получение человеческих пока сопряжено с трудностями, связанными с низкой и нестойкой продукцией антител гибридомами.

Опухолевые клетки отличаются также и по антигенному профилю нормальных антигенов: групповых, дифференцировочных, антигенов гистосовместимости и др. Утрату ряда групповых антигенов связывают со свойством злокачественности. Антигены главного комплекса гистосовместимости I и II классов могут экспрессироваться в опухолевых клетках так же, как и в нормальных, однако обычно наблюдается значительная гетерогенность в их распределении, иногда снижается их экспрессия, а в некоторых случаях они отсутствуют или появляются «чужие» аллоантигены.

Фенотип опухолевой клетки характеризуется не только своеобразным антигенным профилем, но и особенностями маркеров и рецепторов, присутствующих на их поверхности. Опухолевые клетки в основном имеют такие же рецепторы и CD-антигены, как и нормальные. Однако количественные, а иногда и качественные характеристики этих структур тоже отличаются от таковых у нормальных клеток.

Для морфологической характеристики биопсийного материала применяют МАТ против различных антигенов опухоли меченные флюорохромами. Так, для базально-клеточного и плоскоклеточного рака характерно наличие *кератинов*, которые выявляются на срезах с помощью меченых МАТ.

Для иммуногистохимической идентификации опухолей на криостатных и парафиновых срезах используют стрептавидин-биотиновую систему визуализации. Первичными МАТ, или обычными специфичными к определяющему антигену обрабатывают срезы. Их связывание выявляют биотинилированными антителами, а последние - меченым пероксидазой хрена стрептавидином. Локализацию активности пероксидазы определяют с помощью хромогенного субстрата. Аденокарциномы идентифицируют по наличию эпителий специфичного антигена (его отсутствие - мезотелиомы); для нейроэндокринных опухолей характерны NSE, синаптофизин, хромогранин, гормоны; для опухолей молочной железы и женской половой сферы - рецепторы прогестерона, эстрогена; опухоли простаты имеют PSA и простатную кислотную фосфатазу. Эндокринные - тироглобулин, кальцитонин; опухоли оболочек нервов - белок S100; опухоли сосудистой системы - маркер клеток эндотелия (CD34 и др.), фактор Виллибранда; опухоли из мышечной системы - актин и т.д.

Диагностическое значение противоопухолевой клеточной иммунной реакции

Так как опухолевые клетки содержат антигены, отличающие их от аналогичных нормальных и на них развивается иммунная реакция, то противоопухолевая сенсibilизация лимфоцитов должна возникать и достигать пика раньше, чем в крови появятся эти антигены в количестве, достаточном для их выявления. Если определить сенсibilизацию лейкоцитов в ранний период опухолевого роста, то опухоль можно обнаружить. К сожалению, эта сенсibilизация в ряде случаев не выявляется, хотя теоретически она должна постоянно сопровождать рост опухоли. Причины такого положения различны.

Для выявления *противоопухолевой сенсibilизации лейкоцитов* нами (Новиков Д.К., 1988) было разработано и апробировано несколько реакций: реакция подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ), реакция повреждения лейкоцитов (РПГ), реакция угнетения прилипаемости лейкоцитов (РУПЛ). В этих реакциях была изучена специфичность противоопухолевой сенсibilизации лейкоцитов у больных раком различной локализации: рак желудка (РЖ), толстой кишки (РТК), мочевого пузыря (РМП), почки (РП), гортани (РГ) и др. Одновременно обследовались больные неопухолевыми заболеваниями и доноры. С лейкоцитами больных, полученными из крови, испытывали антигены аутологичных опухолей, прилежащей к ним нормальной ткани, аллогенных опухолей той же и других локализаций и соответствующих нормальных тканей, эмбриональных тканей. В качестве антигенов использовали водно-солевые экстракты опухолей и нормальных тканей, экстракты, приготовленные на 3 М растворе KCl, гомогенаты формализированных тканей, фракции водно-солевых экстрактов, а также экстракт опухолей, очищенный иммуносорбцией от антигенов нормальных тканей.

Лейкоциты, реагировавшие с антигенами опухолей, были неоднородными. Сенсibilизацию гранулоцитов можно было определить в РПГ, лимфоцитов - в реакции цитотоксического действия и РПМЛ, причем каждый тест дополнял информативность другого. Клеточные иммунологические реакции позволили выявить противоопухолевую реактивность лейкоцитов в 40-80% случаев на разных стадиях заболевания при обычной технике их постановки. Частоту обнаружения противоопухолевой сенсibilизации лимфоцитов и гранулоцитов у больных раком оказалось возможным значительно (до 90-95%) увеличить путем выполнения дополнительных условий: реакции должны ставиться как в среде с аутологичной сывороткой крови, так и в контрольной; для них следует использовать антигены опухолей, очищенные от антигенов нормальных тканей; лейкоциты необходимо подвергать воздействию, восстанавливающим их реактивность, например, преинкубировать на холоде в среде без сыворотки; в реакциях должны участвовать как исходные лейкоциты, так и очищенные субпопуляции лимфоцитов, гранулоци-

ты, моноциты; следует учитывать различные специфические эффекты – и подавление, и стимуляцию функций лейкоцитов.

Эти положения подтверждаются следующими данными. При культивировании лейкоцитов в среде с контрольной сывороткой крови РПМЛ у больных РЖ II-IV стадий выявляли сенсibilизацию к антигенам опухоли в 50,5% случаев, только в среде с аутологичной плазмой крови – дополнительно в 6,5% случаев, с эмбриональными антигенами – еще в 27% случаев, т. е. всего у 84,5% больных. Преинкубация на холоде дополнительно восстанавливали реактивность неответающих в реакции лейкоцитов в 69% случаев.

Результаты клеточных тестов у больных раком зависят и от количества испытанных образцов экстрактов, приготовленных из разных опухолей. Реакции могут быть отрицательными на экстракт одной или двух опухолей, но положительными на препараты других аллогенных опухолей аналогичной гистологической структуры. Поэтому преимущество имело использование пула экстрактов нескольких опухолей или набора их разных образцов. Оптимальным оказалось применение очищенных от антигенов нормальной ткани препаратов опухолей, так как с ними существенно уменьшилось число положительных реакций у больных неопухолевыми заболеваниями.

Достоверное снижение сенсibilизации к антигенам опухолей выявлено в сроки более 6 мес после радикальной операции при использовании РПГ и уже через 2 нед – 1 мес – в РПМЛ и РУПЛ. Спустя 2 года и более после успешного лечения сенсibilизация лейкоцитов обычно не определялась. Однако она появилась при наличии рецидивов и метастазов. Поэтому указанные тесты имеют значение для диагностики рецидивов и метастазов опухолей.

Противоопухолевые реакции гетерогенны. В них участвуют как разные популяции и субпопуляции лимфоцитов, так и гранулоциты и макрофаги. Только оценив все параметры противоопухолевой реактивности, можно расширить возможности иммунодиагностики рака и решить вопрос о роли иммунной реакции, которая может как угнетать, так и стимулировать рост опухоли.

Тесты, характеризующие специфический CD8 Т-киллерный эффект лимфоцитов после метки опухолевых клеток изотопами (хром-51 и др.), позволяют выявлять реакцию на антигены опухоли, однако при условии, что будет не менее 1 клетки, отвечающей на антиген, на 1000. Новый вариант такой реакции для выявления антигенспецифических Т-лимфоцитов – тест ELISPOT, позволяет оценить выделение интерферона- γ и ФНО α клетками или единичной клеткой после их стимуляции антигенами или опухолевыми клетками в течение 6-48 час. Он основан на иммуноферментном анализе (ИФА - ELISA) – используют лунки, покрытые антителами к цитокинам, продуцируемым Т-лимфоцитом (гамма-интерферон, ИЛ-2, ФНО α) при стимуляции онкоантигеном.

Методы, определяющие специфическое взаимодействие лимфоцитов с антигенами опухолей, должны быть основными в диагностике опухолей.

Выявление *противоопухолевых антител* – второй подход в характеристике иммунной реакции на опухоль, т. к. они могут быть как «усиливающими» рост опухоли, так и цитотоксичными для нее.

Однако из-за их низкого уровня и связывания опухолевыми антигенами, а также из-за отсутствия очищенных антигенов опухолей, необходимых для этого, выявление антител пока не нашло применения для диагностики.

Вторичная иммунодефицитная болезнь у онкологических больных

У больных раком имеется комбинированный иммунодефицит. Этот иммунодефицит (ИД) состоит из двух слагаемых: иммунодефицита, индуцируемого опухолью – «опухолевый ИД» и того, который вызывается другими, сопутствующими причинами и методами лечения – «индуцированный». В совокупности они приводят к развитию онкозависимой вторичной иммунодефицитной болезни (ВИБ) – клинического синдрома, сопровождаемого инфекциями, ассоциированными с условно-патогенными бактериями, вирусами и грибами, усилением роста опухоли и ее метастазирования.

Причинами ВИБ у больных раком служат:

- растущая опухоль
- методы лечения: операционная травма и наркоз
- радио- и рентгеновское облучение
- лечебные препараты: цитостатическая химиотерапия
- пожилой возраст
- сопутствующие заболевания
- стресс и психогенные воздействия

В большинстве случаев у больных имеется сочетание этих причин, поэтому возникает синдром общего переменного иммунодефицита (ОВИД) тяжелого или, как минимум, среднетяжелого течения (см. раздел 11).

Растущая опухоль, секретируя многие цитокины, изменяет местную и общую иммунореактивность, оказывает иммуномодулирующий эффект (Новиков Д.К., 1988). Известно, что она выделяет различные факторы, блокирующие реакции лейкоцитов. Было показано (Новиков Д.К., 1988), что отмывание лейкоцитов крови больных раком IV стадии и их инкубация 8-12 час при 4°C в бессывороточной среде восстанавливает их реакцию на антигены аутологичной опухоли в тесте подавления миграции *in vitro*, а в надосадочной жидкости преинкубированных лейкоцитов обнаружены цитокины, в частности фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов доноров (МИФ-МIF). Преинкубацию лейкоцитов больных в бессывороточной среде после плазмафереза целесообразно использовать для лечения рака. В сыворотке крови больных обнаружены факторы (антитела, цитокины, интерлейкины), «блокирующие» реакции лимфоцитов на антигены и митогены.

Помимо продукции цитокинов иного спектра, чем нормальные клетки, опухолевые клетки могут быть носителями различных вирусов-спутников, которые индуцируют в них или в иммунокомпетентных клетках (макрофагах, лимфоцитах), инфильтрирующих опухоль, синтез интерлейкинов, угнетающих или извращающих нормальный иммунный ответ на опухоль так, что в результате его возникают цитокины, стимулирующие рост опухоли (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10). Здесь нельзя не отметить, что именно у больных с раковой кавксисой был выделен и описан цитотоксин – «кахексин», названный фактором некроза опухоли (ФНО α), который повреждает некоторые опухолевые клетки, но не эффективен в ингибции роста опухоли и является провоспалительным цитокином, образуемым активированными макрофагами, лейкоцитами и опухолевыми клетками.

Возникновение такого своеобразного модификационного иммунодефицита – главная особенность взаимодействия опухоль-организм. В этом плане изменение спектра цитокинов в окружении опухоли путем их введения, или стимуляции местной и общей продукции, может служить важным направлением иммунотерапии опухолей.

Практически любая опухоль продуцирует большое количество уже выявляемых, а еще больше пока не известных антигенов-маркеров, часто эмбриоспецифических, которые могут индуцировать к ней толерантность клеток системы иммунитета, блокировать, угнетать их реакции.

Операционная травма и наркоз часто служат важным индуктором недостаточности иммунитета, так как они изменяют показатели иммунного статуса: снижается уровень Т-лимфоцитов, Тх, возникает дисиммуноглобулинемия, угнетается фагоцитоз.

Методы и средства лечения: цитотоксическая химиотерапия, радио- и рентгеновское облучение, угнетая кровотоки, подавляют нормальное формирование иммунокомпетентных клеток, часто индуцируют нейтропению, чем сильно угнетают фагоцитоз.

Пожилый возраст обычно сопровождается сопутствующими заболеваниями, которые в совокупности создают иммунодефицитный статус по многим показателям. Этому также способствует *психогенный стресс*, осознание факта тяжелой, смертельно опасной болезни. Только сам факт пребывания в онкостационаре вызывает дисбаланс нейромедиаторов вегетативной, симпатической, эндокринной систем, участвующих в регуляции органов системы иммунитета.

Следовательно, с одной стороны, растущая опухоль создает модификационный ИД, с другой стороны, его усугубляют методы, средства лечения, стресс и сопутствующие заболевания. Поэтому ВИБ, возникающая при раке, отличается от других вторичных иммунодефицитов и требует соответствующих методов диагностики и лечения.

Диагностика ВИБ. Пока остается неясным, каковы особенности ИД, индуцируемого «чисто» опухолью. Однако, продуцируемые ею циркулирующие антигены-маркеры служат доказательством того, что, связываясь лимфоцитами и другими лейкоцитами, они угнетают их ответ как на опухоль, так и на инфекционные антигены. Сильное связывание циркулирующих онкомаркеров лейкоцитами, по нашему мнению, служит одной из основных причин их низкого уровня в крови и трудностей обнаружения. Выявление опухолевых маркеров-антигенов на лейкоцитах, возможно и на эритроцитах, не только объясняет причину опухолевого ИД, но и может служить методом более ранней диагностики опухолей.

Другим подходом в выяснении причин «чисто опухолевого» ИД является определение спектра цитокинов не только в сыворотке крови, но и, как выше было сказано, уже сорбированных лейкоцитами, так как эти цитокины – модификаторы «блокируют» их реакции. Деблокировка лейкоцитов не только доказывает роль этих модификаторов в возникновении ИД, но и может быть важным приемом ИТ.

Диагностическими методами, определяющими как наличие, так и восстановление реактивности лейкоцитов, могут служить лишь тесты, оценивающие их взаимодействие с очищенными антигенами опухоли (см. выше): это реакции подавления миграции лейкоцитов *in vitro*, ингибции их прилипаемости, выброса ионов калия, т.е. те (см. выше), которые позволяют оценить специфическую противоопухолевую сенсibilизацию лейкоцитов (Новиков Д.К., 1988).

Диагностика ИД, индуцированного сопутствующими причинами и методами лечения, у больных раком применяется достаточно широко, но она мало характеризует их противоопухолевую иммунореактивность. Методы включают характеристику неспецифических количественных и функциональных показателей системы иммунитета, т.е. общую оценку иммунного статуса (ОИС) по тестам I или II уровня. Оценивая общие клинико-лабораторные (кровь и др.) данные, показатели лимфоцитов, гранулоцитов и другие – пытаются определить, в какой степени и по какому звену наиболее подавлена система имму-

нитета. На этом основании делают прогноз течения болезни, назначают иммунокорректирующую терапию и контролируют ее эффективность.

Так, хороший прогноз при РЖ связан с высоким уровнем CD45⁺ и CD50⁺ лимфоцитов. Уровень Ig-нов в сыворотке крови может служить прогностическим критерием выживаемости неоперабельных больных раком желудка. Если уровень одного из классов: IgG, IgM, IgA был выше нормы, выживаемость оказалась больше.

Поэтому основные показания для ОИС у онкобольных:

- предоперационная характеристика состояния системы иммунитета для выбора методов предоперационной ИТ и последующего контроля за состоянием больного
- контроль за лечебными мероприятиями и химиотерапией, ее коррекция путем оценке тяжести ПИБ
- контролирование и прогнозирование послеоперационной ИТ

Частота ОИС больного зависит от показателей и обычно в стационаре должна проводиться не реже 1 раза в неделю, а амбулаторно 1-2 раза в месяц.

Лечение ВИБ включает комплекс методов, исходя из причин ее развития.

Идеальный вариант – стимуляция противоопухолевого иммунитета с помощью опухолевых специфических вакцин на ранних стадиях заболевания при сохраненной иммунореактивности, слабом индуцированном ИД. В наиболее распространенных ситуациях, при наличии комбинированного ИД и ПИБ применяют комплекс средств, включающий активную и пассивную ИТ.

Лучевая и химиотерапия опухолей, как правило, вызывает угнетение кроветворения и тем самым созревания лейкоцитов – клеток СИ. Наиболее часто развивается лейкопения: 1 степень – не менее 1×10^9 /лейкоцитов; 2 степень – $0,5-1 \times 10^9$ /л; 3 степень – $0,1-0,5 \times 10^9$ /л; 4 степень < $0,1 \times 10^9$ /л. Системные инфекции обычно возникают при 3-й и 4-й степенях лейкопении, продолжающейся более 10 дней.

В связи с этим рекомендуется проводить профилактику внешнего инфицирования больных (изоляция в чистых палатах, фильтрация воздуха, предупреждение инфицирования медперсоналом). Для уменьшения активации аутофлоры до начала химиотерапии назначают пробиотики и иммуномодуляторы (стимуляторы) – тимусные и с полистимулирующим эффектом (ликопид, полиоксидоний и др.).

Более эффективны цитокины – при нейтропении препараты Г-КСФ (нейпоген, граноцит) и ГМ-КСФ (лейкин). Они сокращают продолжительность нейтропении, уменьшают риск развития тяжелых инфекций. Хорошие результаты наблюдались и при использовании беталейкина.

Иммунотерапия больных злокачественными опухолями

Существует три предпосылки иммунотерапии (ИТ) больных раком.

- наличие доказанной иммунной реакции организма на опухоль (естественны попытки ее усиления);
- подавление растущей опухолью иммунной реактивности, снижение показателей иммунного статуса больных, т.е. возникновение вторичного, индуцированного опухолью иммунодефицита (иммунодефицитной болезни), который часто осложняется инфекцией, особенно после операции;
- угнетение иммунного статуса в связи с применением противоопухолевых цитостатиков и других видов терапии (лучевая и пр.). Известно, что после удаления опухоли и при отсутствии рецидивов показатели иммунного статуса нормализуются.

Поэтому разрабатываются следующие виды ИТ:

- специфическая, активная, когда используются антигены опухоли для иммунизации больного; специфическая пассивная, когда ему вводят противоопухолевые антитела;
- неспецифическая активная – больного иммунизируют различными вакцинами для усиления неспецифических иммунных реакций; неспецифическая пассивная – ему вводят различные иммуномодуляторы, стимулирующие иммунные реакции;
- комбинированная ИТ – применяет специфическую и неспецифическую иммуномодуляцию.

Все методы ИТ и иммунокоррекции (исправления «дефектов» в системе иммунитета) направлены на стимуляцию как противоопухолевого иммунитета, так и противoinфекционного.

Неспецифическая иммунотерапия

Бактериальные вакцины: оспенная, БЦЖ, С. parvum и другие одними из первых использовались для стимуляции иммунитета у больных раком и была показана их определенная эффективность. Вакцина БЦЖ, введенная в узлы меланомы, вызывала их рассасывание.

При введении БЦЖ в опухолевые узлы возникают побочные эффекты: озноб, изъязвление и инфицирование, эритема; возможно развитие туберкулезо-подобной инфекции от БЦЖ со смертельным

исходом. Матэ Ж. (1980) показал, что эффект БЦЖ зависел от дозы и способа введения. Оптимальным было нанесение 2 мл (75 мг в 1 мл) на кожные насечки (скарификации длиной 5 см до 20, расположенные в виде квадрата) регионарно лимфоузлам, дренировавшим удаленную опухоль. Частота аппликации БЦЖ сначала 2 раза в неделю, затем 1 раз. При большей дозе не было противоопухолевого эффекта - иммунодепрессия, при меньшей - тоже, но толерантность. Попытки перорального и внутривенного введения не дали противоопухолевой стимуляции. Более того, внутривенное введение делало отрицательной кожную реакцию на PPD.

Имурон содержит 100-120 мг микобактерий БЦЖ, предназначен для лечения и профилактики рецидивов рака мочевого пузыря после удаления основной массы опухоли. Его вводят внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 недель. Через 3-4 недели по показаниям курс повторяют. Побочные явления: цистит, микрогематурия, лихорадка, артралгии, возможен БЦЖ-сепсис.

Широко апробированы иммуностимуляторы, полученные из бактерий. Это стафилококковый анатоксин, продигозан, пирогенал и другие.

После введения псевдодифтерийной палочки (*S. parvum*) (1-10 мг/м³) каждую неделю внутривенно, внутримышечно или внутривенно больным раком с целью иммуностимуляции возникали лихорадочные реакции, тошнота, головная боль, тромбоцитопения, лимфопения. После введения в опухолевый узел иногда усиливался рост опухоли. По-видимому, как и лихорадка, это связано с выделением «усиливающих рост» цитокинов, которые индуцируют вакцины.

В целом вакцины стимулируют противомикробный, а не противоопухолевый иммунитет и иногда вызывают даже усиление роста опухоли (Кадагидзе З.Г., 1984, 1989, Новиков Д.К., 1988).

Применение иммуномодуляторов у больных раком (см. раздел 9)

Иммуномодуляторы в онкологии используются:

- для стимуляции неспецифического противоопухолевого иммунитета (ЕК и др.)
- для лечения иммунодефицитной болезни, сопровождающей основной опухолевой процесс и проявляющейся в виде инфекционных осложнений

Иммунокоррекцию обычно сочетают с химиотерапией, лучевой терапией, а также назначают за 5-7 дней до операции и продолжают 3-4 недели в послеоперационном периоде. При этом улучшаются клиническое состояние больных, продолжительность ремиссии, показатели иммунного статуса, продолжительность и качество жизни. Курс иммунокоррекции рекомендуется проводить 2-3 раза в год, а при наличии показаний (состояние иммунного статуса) и чаще.

Первым широко испытанным в ВОНЦ (Кадагидзе и др., 1981, 1991) иммуностимулятором был **левamisол (декарис)** - синтетический противоглистный препарат, который обладал высокой тимусноподобной иммуностимулирующей активностью.

Его назначали по 150 мг ежедневно или с 2-3 дневными перерывами при опухолях различной локализации (рак желудка, молочной железы, кишечника и др.) курсами по 1-15 мес и было получено улучшение показателей иммунного статуса, уменьшение метастазирования, удлинение и улучшение послеоперационной выживаемости больных. Препарат улучшал эти показатели и после химиотерапии. Однако при длительном применении препарат вызывал лейкопению и сейчас используется редко в дозе 75 мг/сутки 3-5 дневными курсами с 3-5 дневными перерывами.

Тактивин испытан при опухолях практически всех локализаций как солидных, так и лейкозах и лимфогрануломатозе. Он улучшает показатели иммунного статуса при химиотерапии, удлиняет выживаемость больных, улучшает качество их жизни, как правило, не вызывает побочных реакций даже в высоких дозах - 60 мг/м² 2 раза в неделю в течение 6 недель. Может служить средством выбора как иммуностимулятор в онкологии. По данным Онкоцентра (СССР) введение тактивина приводило к размягчению узлов при лимфогрануломатозе уже на 2-е сутки, происходил лизис клеток Березовского-Штернберга. Отмечено увеличение продолжительности жизни у больных мелкоклеточным раком легкого на фоне тактивина (60 мг/м²) - 2 раза в неделю в процессе химиотерапии. В сочетании с лучевым лечением и химиотерапией рака легкого применение тактивина также улучшало клинические показатели.

Лентинан - полисахарид из грибов *Lentinus edodes* используют в Японии для лечения рака желудка, легких, молочной железы по 2-10 мг в неделю, увеличивает выживаемость больных, повышает количество Тх, секрецию γ -интерферона, ФНО α , особенно в сочетании с препаратом ОК-432. Последний («пицибинил») получен из культуры стрептококков, обладает цитотоксическим действием на опухолевые клетки, усиливает противоопухолевую активность лимфоцитов, ЕК, синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6; продлевает жизнь больных раком желудка, кишечника, легких, гепатомами; при неоперабельных формах введение ОК-432 в опухоль вызывало у 3 из 9 случаев рака желудка и 22 из 27 раком печени регрессию опухоли. У 311 больных раком легких в сочетании с циклофосфалидом или адриамицином увеличивал выживаемость и ремиссию.

AS-101 - новый противоопухолевый препарат, усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-2, синтез ИЛ-2, γ -интерферона, ФНО и другие иммунологические показатели; используется в послеоперационной ИТ, проходит испытания.

Ликонид относится к мурамилдипептидам, близким бактериальным.

При угнетенном кроветворении, вызванным химиотерапией или облучением, применение ликопада приводит к восстановлению числа нейтрофилов. У больных раком улучшает показатели иммунного статуса.

Полиоксидоний – синтетический иммуномодулятор, повышает естественную резистентность организма к инфекциям, оказывает противоопухолевое действие. У больных раком III-IV ст толстой кишки, желудка, матки и др. снижает частоту ОРВИ, герпетических инфекций, рекомендуется вводить на фоне лучевой терапии и химиотерапии, улучшает показатели иммунного статуса, качество жизни

Применяется для коррекции антиоксидантного и иммунного статуса онкологических больных в сочетании с химио-лучевой терапией, оказывает детоксикационное действие. Предупреждает развитие лейкопений при лучевой терапии, стимулирует фагоцитоз.

Леакадин применяют при комбинированном лечении опухолей и саркоме Капоши; вводят в/венно по 100-300 мг/м² ежедневно 10-15 дней. Вызывает лейкопению, тромбоцитопению.

Бестатин (Ubenimex) – дипептид из мембраны *St. Olivoreticuli*, активирует NK-клетки, макрофаги, синтез интерлейкина-2. Используют в онкологии по 1 капсуле (0,03 г) в день в течение 5-7 дней.

Лейкоген-2 – (α-фенил-α-карбэтоксиметил)-гиазолидин-4-карбоновая кислота; порошок растворим в щелочах. Применяют при лейкопениях, вызванных рентгено- и радиотерапией, химиотерапией злокачественных опухолей и при других видах лейкопений. Порошки и таблетки по 0,02 г взрослым 3-4 раза в сутки; суточная доза детям до 6 мес – 0,01 г, от 6 мес – 1 г – 0,02 г; до 7 лет – 0,04 г. Противопоказан при гемобластозах.

Батилол [3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол], α-октадециловый эфир глицерина, порошок, нерастворим в воде; стимулирует лейко- и эритропоз при лучевом воздействии. Применяют для профилактики и лечения лучевой болезни, лейкопении. Назначают в табл. по 2 раза в день для профилактики и 3-4 раза в день для лечения в течение 4-6 недель.

Суспензия зимозана – полисахариды оболочек из культуры пекарских дрожжей; стимулирует лейкопоз при лучевой терапии и химиотерапии опухолей. Вводят в/м по 1-2 мл через день, курс 5-10 инъекций.

Вобэмугос Е – комплекс ферментов (1 таблетка: 40 мг химотрипсина, 40 мг трипсина, 100 мг папаина) обладает иммуномодулирующим (снижает уровень иммунных комплексов), противовоспалительным, фибринолитическим эффектами. При опухолях усиливает эффект химиотерапии, повышает качество жизни.

Вобэнзим – комплекс ферментов, применяют при онкозаболеваниях по 3-5-10 таблеток 3 раза в день до еды 5 дней, затем по 3-5 таблеток 10 дней.

Бактериотерапия (см. 9) широко применяется в онкологии, так как антибиотикотерапия, цитостатическая и лучевая терапия вызывают нарушение биоценоза слизистых оболочек, в первую очередь кишечника, и тогда возникают дисбактериозы.

Витамины необходимы при онкологической ИДБ, так как стимулируют метаболизм клеток СИ (см. 9). **Витамин А** (ретинол) и другие ретиноиды тормозят развитие опухолей. Недостаток витамина А увеличивает частоту возникновения опухолей у человека. Витамин А применяли при плоскоклеточном раке легкого, при хирургических вмешательствах, он стимулировал Т-клеточные реакции. Ретинол ацетат вводили по 50000 МЕ (1 мг=2907 МЕ) ежедневно в течение 8-12 дней до операции и 15-20 дней после операции при раке толстого кишечника и получили улучшение иммунитета. Так как ретиноиды токсичны, использовали их предшественник β-каротин по 250 мг 10 дней, который активировал Т-клетки (Сергеев А.В., 1986). Эффект у онкобольных усиливался при добавлении витамина С.

Противоопухолевые фитопрепараты. Из растений выделено ряд веществ, подавляющих клеточное деление, ингибирующих митоз и поэтому оказывающих противоопухолевое действие. К сожалению, они, как правило, угнетают кроветворение, вызывают лейкопению и в целом подавляют иммунитет.

Винбластин (розевин) и винкристин – алкалоиды, выделенные из барвинка и кетарантуса розового, применяются при лимфогранулематозе III, IV стадии, миеломной болезни, хорионэпителиоме, остеосаркоме, раке молочной железы и легкого. Блокируют митоз клеток в стадии метафазы; угнетают лейко- и тромбоцитопоз.

Колхамин (дезацетилметилколхицин) из безвременника великолепного, применяют при раке пищевода, вызывает лейко- и лимфопению.

Известно, что фитопрепараты – «адаптогены» повышают противоопухолевую резистентность. Настои, отвары многих трав обладают иммуномодулирующей (иммуностимулирующей) активностью, связанной с совокупностью ряда веществ, поэтому не выделено чистого действующего вещества.

Чага (березовый гриб – трутовик осотрубчатый) с давних пор используется как противоопухолевое средство. Принимают по 1 табл 4 раза в день за 30 мин до еды; **бефунгин** – 2-3 чайные ложки густого экстракта разводят в 150 мл теплой воды и принимают по 1 ст ложке 3 раза в день.

Цельный гриб измельчают и готовят настой 1:5 на кипяченой воде при 50°C в течение 48 час – пить по стакану 3 раза в день в течение 3-4 месяцев до еды, хранить при 4°C 3-4 дня. Применяют как симптоматическое средство, улучшающее обмен веществ, стимулирующее иммунитет при язвенной болезни, гастритах.

Фотосенсибилизирующая иммунотерапия. Опухолевые клетки из-за усиленного метаболизма могут поглощать больше фотосенсибилизатора, чем нормальные, поэтому при облучении они разрушаются в связи с фототоксическим эффектом. Это разрушение сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией и разрушением опухоли. По существу фототоксическое воздействие приводит к иммунизации антигенами разрушенных опухолевых клеток.

Фотосенсибилизатор должен быть нетоксичным, максимально избирательно накапливаться опухолевыми клетками и поглощать свет, проникающий через ткани (длина волны > 600 нм).

Фотофрин получен из гематопорфириндеривата, применяют по 1,5-2,5 мг/кг в/в для сенсibilизации клеток различных опухолей, в которых он остается, а из нормальных выводится через 1 час. В течение 2-3 дней опухоль облучают красным лазером.

Фталоцианины более специфичные и активные фотосенсибилизаторы. Цинк-фталоцианин применяют по 0,1-0,3 мг/кг, имеет максимум поглощения при 672 нм. Применяют при раке пищевода и кожи. Доза облучения 50-180 Дж/см² при мощности 100-200 мВт/см².

Аминолевуминовая кислота в организме индуцирует образование протопорфирина IX, который накапливается в митохондриях опухолевых клеток. Применяют при раке кожи в виде крема. Пик поглощения – 663 нм, доза облучения – 40-200 Дж/см², мощность – 100-150 мВт/см².

Хорошие результаты получены при лечении рака кожи, в частности, базально-клеточной карциномы, хуже – при раке молочной железы. При опухолях орофарингеальной области, бронхиальном раке, раке мочевого пузыря, пищевода, регрессия наблюдалась в 30-67% случаев.

Применение цитокинов

Цитокины стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Регуляторные функции цитокинов обусловлены тем, что после взаимодействия их с рецепторами клеток, возникает сигнал, который через внутриклеточную систему ферментов и медиаторов передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Продукты этих генов осуществляют регуляцию СИ.

Основные свойства цитокинов:

- появляются при запуске естественного, врожденного или специфического иммунитета чужеродными молекулами – антигенами
- активны при очень низких концентрациях (10-100 пкг/л)
- служат медиаторами и гормонами СИ, обладают аутокринной (на саму клетку-производителя), паракринной (на соседние клетки) и эндокринной (дистантное действие) активностью
- являются факторами роста и дифференцировки клеток
- образуют регуляторную цитокиновую сеть, представители которой участвуют синергично или антагонистично в иммунном ответе
- обладают полифункциональной активностью
- вызывают цепную реакцию при активации продукции отдельных цитокинов и нарастание вызываемых эффектов
- характеризуются короткодистантностью действия и способностью вызывать местные и системные иммунопатологические процессы при избыточной продукции

По преобладающим свойствам различают цитокины:

- регуляторы воспаления ИЛ-1 α , ИЛ-1 γ (реактивный аналог ИЛ-1), ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, PF-4 (тромбоцитарный фактор), MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления), MCP-1 (макрофагальный хемотаксический протеин), PD-GF (тромбоцитарный ростовой фактор), CSF (G, M, GM), TGF- β -трансформирующий ростовой фактор- β , хемокины
- регуляторы Т-клеточного иммунного ответа: ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-12, TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18
- регуляторы В-клеточного антигенспецифического иммунного ответа ИЛ-4 – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИЛ-16, TGF- β
- регуляторы гемопоэза: ИЛ-3, ГМ-КСФ, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11.

В онкологии наиболее часто применяют интерфероны и интерлейкины.

Интерфероны (см. 9). Впервые ИНФ- α был применен в 1972 г для лечения остеосарком после операции. Местное – внутрь ложа удаленной опухоли, введение препятствует рецидивам, способствует рассасыванию глиом и медуллобластом.

Альфаферон – применяют для лечения лейкозов, меланом, остроконечных кандилом, вирусных гепатитов В, С, Д. Вводят в/м или п/к по 3-12 млн МЕ.

Вэлферон – очищенный человеческий лимфобластный интерферон-альфа-п1, стимулирует ЕК, макрофаги, отмечена стимуляция иммунитета при опухолях. Назначают в/м или п/к по 1-15 млн МЕ.

Роферон-А – рекомбинантный интерферон – альфа 2а вводят в/м (до 36 млн МЕ) или п/к (до 18 млн МЕ). При волосато-клеточном лейкозе – 3 млн МЕ/сутки п/к или в/м 16-24 недели; миеломная болезнь – 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м; саркоме Капоши и почечноклеточной карциноме – 18-36 млн МЕ в сутки; вирусном гепатите В – 4,5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю 6 мес.

У больных меланомой лечебный эффект наблюдался в 15% случаев (полная ремиссия в 3-4% случаев), продолжительность ремиссии – до 4-х мес. Лучшие эффекты при назначении 3-6 млн МЕ ежедневно или через день. Увеличение доз не улучшало результаты.

Реальдирон – рекомбинантный интерферон 2b. В ампулах по 1, 3, 6 млн МЕ. Применяют при лейкозах – 3-9 млн МЕ 3 раза в неделю, раке почки, желудка, кишечника – на курс до 180 млн МЕ.

Реаферон (интераль) – рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$. Используют для лечения опухолей. В ВОНЦ РАМН при меланоме (Кадегидзе З.Г., 1997) его применение уменьшало число рецидивов, увеличивало на лимфоцитах маркеры активации (CD25, CD38 и др.). При раке яичников введение в/брюшинно в 30-100 раз больших доз, чем в кровь дает 12% полных и 22% частичных ремиссий. аналогично при раке мочевого пузыря – 30% полных и 100% частичных ремиссий.

В Российском онкоцентре (РОНЦ) показана (Кадегидзе З.Г., 2001) эффективность интерферонов (лейкоцитарного, лимфобластного, рекомбинантного) при метастатическом раке почки. Полная ремиссия достигнута в 10,8% случаев, частичная – в 21,6%, длительная стабилизация (>6 мес) в 29,2% случаев, соотношение CD4/CD8, повышался уровень активационных маркеров CD25 и апоптозного – CD95. Возможно интерфероны усиливают апоптоз опухолевых клеток. Эффективность интерферонов наблюдалась при меланоме и гемобластозах у детей. Выживаемость детей более 5 лет при лечении реафероном достигнута в 94,1% случаев.

Лечение большими дозами интерферона $\alpha 2b$ (20 млн ИЕ/м² в день в/в 5 раз в неделю в течение 4х недель и затем 10 млн ИЕ/м² п/к 3 раза в неделю в течение 48 недель) увеличила 5-летнюю выживаемость до 46% (контроль – 37%), особенно у больных с поражением лимфоузлов. Из-за токсичности дозы интерферона уменьшали до 18,5 млн ИЕ/м² в/в и 8,1-8,2 млн ИЕ/м² п/к.

Перспективным оказалось применение ИНФ в комбинации с цитостатиками, так как они усиливали действие последних. ИНФ α усиливал действие дакарбазина, цисплатины при меланоме, раке яичников, раке поджелудочной железы. Сочетание роферона (3 млн МЕ ежедневно с 1 по 10 день) с фторафуrom (1200 мг с 1 по 10 день) позволила получить ремиссию при метастатическом раке почки у 35,5% больных; увеличивался индекс CD4/CD8 и активность ЕК. Положительные эффекты отмечены при комбинации ИНФ с бестатином (30 мг перорально ежедневно). Интерфероны оказались высокоэффективными в комплексном лечении гемобластозов у детей.

Интерлейкины. В онкологии применяют рекомбинантные препараты интерлейкинов (см. 9).

Беталейкин – рекомбинантный ИЛ-1 β , выпускается в ампулах по 0,001; 0,005 или 0,0005 мг (5 ампул). Стимулирует лейкопоз при лейкопениях, вызванных цитостатиками и облучением, дифференцировку иммунокомпетентных клеток, индуцирует синтез колониестимулирующих факторов. Применяют в онкологии, при послеоперационных осложнениях, затяжных, гнойно-септических и других инфекциях, при пересадках костного мозга. Вводят в/в капельно в дозе 5 нг/кг для иммуностимуляции; 10-20 нг/кг/сутки для стимуляции лейкопоза и тромбоцитопоза ежедневно на 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 60-180 мин. Курс – 5 инфузий.

ИЛ-2 (Ронколейкин) – рекомбинантный ИЛ-2. Вводят в/в капельно в течение 4-6 часов 1-2 мл/мин на 400 мл 0,9% раствора, при онкологических заболзаниях – 1-2 млн ЕД 2-5 раз с интервалами 1-3 дня.

Интерлейкин-2 (ронколейкин) оказался наиболее эффективным при раке почки (табл. 14.2), раке простаты, глиомах, меланоме, особенно при его сочетании с интерферонами. При «иммунозависимых» опухолях курсовые дозы составляют 8-40 млн МЕ на 3-8 недель. При раке простаты курсы ИЛ-2 сочетают с химио- и гормонотерапией. ИЛ-2 вводят до базисного (оперативного, химио-, лучевого лечения) и через 5-7 дней после операции или окончания химиотерапии. Обычно ИЛ-2 вызывает увеличение уровня CD4 лимфоцитов, фагоцитоза, восстанавливает иммунореактивность.

Комбинированная иммунотерапия рака почки (по А.М. Попович, 1998)

Период	Препарат, доза	Частота применения
1 неделя	Реальдирон 3 млн ЕД в/м	В понедельник
	Ронколейкин 500000 в/в	3 раза в неделю: среда, четверг, пятница
2-3 неделя	Ронколейкин 500000 в/в	3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница
4 неделя	Реальдирон 3 млн ЕД в/м	В понедельник
	Ронколейкин 500000 в/в	3 раза в неделю: среда, четверг, пятница
5-8 неделя	Фторафур в ректальных свечах по 0,8 г x 2 р в сутки	С 5 недели ежедневно в течение не более 10 дней
	Реальдирон 3 млн ЕД в/м	3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница

При раке мочевого пузыря стойкая ремиссия получена при его применении с малыми дозами вакцины БЦЖ, вводимыми в полость мочевого пузыря.

Кроме того, ИЛ-2 (аналоги – *пролейкин*, *альдеслейкин*) применяют за 3 дня до начала лучевой или химиотерапии, делая в течение 3-х дней капельно в/венные инфузии 3-6 часов по 500000 ЕД/сутки (пролейкин, альдеслейкин – 3×10^6 ЕД/м²/сутки). 1 мг альдеслейкина эквивалентен 7,5 мг ронколейкина.

Приводим протокол (Atzpodien et. al., 1995) совместного применения ИЛ-2, ИФН-альфа и 5-ФУ на 120 больных при прогрессирующем метастазирующем раке почки:

- ИЛ-2 (пролейкин) – подкожно по 10 млн МЕ/м² два раза в сутки 3, 4 и 5-е сутки 1-й и 4-й недели;
- ИФН-альфа-2а подкожно по 5 млн МЕ/м² сут 1, 3 и 5-е сутки 2-й и 3-й недели 6 млн МЕ/м² сут 1, 3 и 5-е сутки с 5-й по 8-ю недели
- 5-ФУ внутривенно в виде болуса 750 мг/м² один раз в неделю с 5-й по 8-ю недели

Из 120 больных раком почки у 13 пациентов (11%) была полная ремиссия (средняя медиана продолжительности ремиссии со времени наиболее выраженного ее проявления составляла 15+ мес с колебаниями от 8+ до 53+ мес). У 34 человек (28%) имела частичная ремиссия, которая длилась в среднем 11+ мес (колебания от 3 до 31 мес). Таким образом, объективная (полная + частичная) ремиссия составляла 39% (интервал достоверности 95%). Такая комбинированная терапия считается наиболее эффективной.

У больных раком почки с метастазами в легких ингаляции ИЛ-2 (4 раза в день 9 млн ИЕ 5 раз в неделю в течение 8 недель) вызвали уменьшение очагов опухоли в легких и стабилизацию процесса у 30% больных.

ФНО α – фактор некроза опухоли- α . образуется макрофагами, вызывает лизис чувствительных к нему клеток опухоли. Однако высокотоксичен. Применяют местно (искусственное кровообращение) до 0,2 мг в течение часов – суток, вызывает регрессию опухолевых узлов.

Интерлейкин-12 индуцирует синтез гамма-интерферона, ИЛ-15 и ИЛ-18. Рекомбинантный препарат ИЛ-12 вводили в/венно больным раком почки и меланомой в дозе 300-700 нг/кг 2 раза в неделю в течение 6 недель. Выявлена определенная эффективность. Однако препарат вызывает цитопению, гепатотоксичен. ИЛ-12 вызывал регрессию Т-клеточных лимфом кожи и усиливал цитотоксический Т-клеточный ответ. Его вводили больным по 50, 100, 300 нг/кг 2 раза в неделю п/к или в опухоль.

Г-КСФ уменьшает химиотерапевтическую миелосупрессию, сокращает продолжительность нейтропений и вероятность инфекций (табл. 14.3).

Таблица 14.3

Рекомендации Европейской школы онкологов (ESO)
по оптимальному применению рекомбинантного Г-КСФ в клинической практике

Первичное назначение (профилактика)	Для предотвращения инфекций после химиотерапии и трансплантации КМ или при иммунодефицитных состояниях. При химиотерапевтической миелосупрессии при солидных опухолях рекомендуется следующий режим дозирования: по 5 мкг/кг сут п/к, начиная через 24 ч после окончания введения цитостатиков и продолжая до 18-21-х суток или до увеличения числа нейтрофилов более $10,0 \times 10^9$. Аналогичных результатов можно добиться, назначая препарат с 1-го по 6-й цикл.
Вторичное назначение (до возникновения тяжелой нейтропении)	У больных с предшествующим минимумом (менее $0,5 \times 10^9/\mu$) содержания гранулоцитов либо во избежание задержки следующего цикла химиотерапии; у больных с числом гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\mu$ в 1-е сутки химиотерапии. К больным группы риска относятся лица с индексом Карновского меньше 70, в возрасте старше 70 лет, с синдромом приобретенного иммунодефицита, обусловленным онкопатологией
Фебрильная нейтропения	У больных с тяжелой нейтропенией – для уменьшения нейтропении, количества вводимых антибиотиков и времени госпитализации
Трансплантация кровяных клеток КМ и крови	Для мобилизации СКК ПК после химиотерапии или без нее, а также по жизненным показаниям при недостаточной функции пересаженного КМ или его позднем приживлении после трансплантации. Возможно применение и при аллогенной трансплантации

Цитокины и ЛАК-клетки. Установлено, что после инкубации лимфоцитов больного, в частности с ИЛ-2, усиливается их иммуноактивность и они приобретают способность разрушать опухолевые клетки. Лимфоциты больного, активированные *in vitro* ИЛ-2 получили название «ЛАК-клетки – лимфокин-активированные клетки».

Было показано, что введение больным собственных ЛАК-клеток может вызывать регрессию некоторых опухолей. Иногда делали комбинацию вводили ИЛ-2 и получали ЛАК. В одном исследовании (Rasenbergs S., 1987) больные получали ИЛ-2 + ЛАК. Больным вводили в/венно по 100000 ед/кг каждые 8 часов ИЛ-2. Через 2 дня проводили лейкоферез ежедневно 5 дней. Полученные (уже активированные *in vivo*) лимфоциты инкубировали с ИЛ-2 (1000 ед/мл) в течение 72 час и затем вводили больным. Курс повторяли. Из 106 больных у 8 опухоль исчезла, у 15 – опухоль уменьшилась на 50%, у 10 – на 38%. Лучшие эффекты получены у больных раком почки и меланомой.

В последнее время предпочитают культивировать лимфоциты больного *in vitro* в течение 2-6 суток с ИЛ-2, так, чтобы исключить влияние интерферона, угнетающего их активность. Затем их вводят внутривенно капельно вместе с ИЛ-2.

Иногда в качестве ЛАК используют лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, которые выделяют из опухоли, обрабатывают ИЛ-2 и вводят больному.

После хирургического удаления рака легкого больным вводили (Гриневич Ю.А. и др., 2000) аутологичные лимфоциты лимфоузлов, активированные аутологичными опухолевыми клетками и низкими дозами ИЛ-2. Количество вводимых лимфоцитов составляло $1,74 \times 10^8$ клсток. Двухлетняя выживаемость составила 87,5%, а только при хирургическом лечении – 50,2%.

Для ИТ рака использовали (Новикова В.И. и др., 2002) надосадочную жидкость аутолимфоцитов крови культивированных с облученными аутологичными опухолевыми и тканями опухолей (содержала детерминанты HLA-DR, IgG и антигены опухоли) – «аутологичный иммуномодулятор», что увеличило выживаемость больных раком яичников и других локализаций.

Экстракорпоральные методы иммунокоррекции (см. 9) широко используются в онкологии.

Общие принципы неспецифической иммуностимуляции в онкологии:

- иммуностимуляцию рекомендуется начинать в предоперационном периоде или одновременно с началом химиотерапии
- рекомендуется применять наиболее апробированные иммуностимуляторы: среди тимических – тактивин, тималин, В-клеточных – миелипид, влияющие на моноциты, макрофаги – ликолипид, с многосторонним эффектом – полиоксидоний
- при химиотерапии целесообразно использовать цитостатики, ингибирующие в большей степени гуморальный ответ, чем Т-клеточный (в какой степени это свойственно 5-фторурацилу и циклофосфамиду)
- иммунореабилитация неспецифическими иммуномодуляторами полезна в послеоперационном периоде
- местная ИТ должна сочетаться с системной

Специфическая активная иммунотерапия

В экспериментах на мышах было получено рассасывание опухолей после иммунизации их экстрактами опухолей той же линии, т.е. в условиях тканевой совместимости. Еще в 1902 г Е. Vonlegden и F. Blumental пытались лечить больных раком путем введения им клеток аутологичных опухолей. В.В. Городилова (1954) провела иммунотерапию 34-х больных раком молочной железы клеточными лизатами аутологичных и гомологичных опухолей. Через 10 лет число выживших больных было в 2 раза больше в группе, получавшей ИТ (51,2%) по сравнению с контрольной (28,7%). Использовались другие аутовакцины из живых, убитых опухолевых клеток или экстрактов опухолей различных локализаций и были получены определенные положительные результаты. Живые опухолевые клетки могут приживляться. Поэтому их убивали облучением, иногда «гетерогенизировали» обработкой химическими веществами (йодацетатом, карбоксамидимидазолом и др.).

Много работ посвящено апробации вакцин из мембран опухолевых клеток, так как в них находятся опухолюассоциированные антигены. В.В. Городилова (1983) сообщала об использовании в качестве вакцин полисахаридных и гликопротеидных комплексов, выделенных из различных опухолей. Несмотря на то, что были получены положительные результаты, эффективность вакцин оказалась низкой.

Обработка опухолевых клеток некоторыми ферментами (нейроаминидазой, папаином) в эксперименте и клинике иногда усиливала их иммуногенность. Применялись культуры опухолевых клеток обычные и инфицированные вирусами. В определенной степени опухолевые вакцины оказались более эффективны в сочетании с химиотерапией. По-видимому, «полихимио-вакциноterapia» одно из перспективных направлений в лечении рака на ближайший период.

Новиков Д.К. (1988 г) путем иммуносорбции получал очищенные от нормальных антигенов фракции антигенов опухолевых клеток. Эти антигены сорбировали на вакцине БЦЖ и такой комплекс использовали для иммунизации больных. При меланоме были получены положительные эффекты у 2-х больных. Дальнейшие исследования не проводили.

Активная специфическая иммунотерапия опухолей аутоантигенами, выделенными из опухоли, комплексированными с различными иммуностимуляторами Тх 1 типа, может быть перспективным методом лечения.

Белки теплового шока связывают пептиды опухоли и могут играть представляющую роль. Поэтому можно использовать их комплекс с опухолевыми пептидами как иммуноген.

Антигены семейства MAGE меланом экспрессируются в ряде опухолей, распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами и могут служить препаратами для вакцин.

Получен синтетический аналог опухолевого меланомного антигена MAGE-1.A1, который способен активировать Т-клетки больных.

Описан антиген плоскоклеточного рака (пищевода, головы, шеи и др.), распознаваемый цитотоксическими Т-клетками – белок 100kD, отсутствующий в нормальных тканях, его ген находится на хромосоме 6q22. Предполагают этот антиген использовать для иммунизации HLA-A24-позитивных больных раком. т.к. он связывается этой HLA-молекулой.

Антиген-пептид-декамер рака почки, кодируемый мутантной формой hsp70-2 распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами. Белки теплового шока часто экспрессируются в опухолях, поэтому иммунизация микобактериями, их содержащими, и очищенными белками будет усиливать противоопухолевый иммунитет.

Следует отметить, что положительные эффекты как неспецифической, так и специфической активной ИТ наблюдались при развитии реакций ПЧЗТ, сопровождаемых лимфоноуклеарной инфильтрацией опухоли.

Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток. Дендритные клетки (ДК) – звездчатые отростчатые клетки. В эпидермисе – это клетки Лангерганса, в лимфе – вуалевые, в лимфоузлах – интердигитальные и фолликулярные ДК. В зависимости от места нахождения они несколько различаются по свойствам, возникают из костно-мозговых и мононуклеарно-макрофагальных предшественников. Под влиянием патогенов, вызывающих воспаление, они быстро дифференцируются в антигенпредставляющие клетки (АПК), связывающие антигены. Интердигитальные ДК, связав антиген, мигрируют в лимфоузлы и представляют антигены Т_H-лимфоцитам, под влиянием этого сигнала и цитокинов Т-лимфоциты созревают в иммунные Т-киллеры. Фолликулярные ДК представляют антигены В-лимфоцитам.

Способность ДК представлять антигены обусловлена наличием антигенсвязывающих HLA-молекул, CD1-молекул и костимулирующих молекул для Т-лимфоцитов – CD80, CD86, CD40, молекул адгезии – CD11a, с, LFA3, ICAM-1. Кроме того, они секретируют ИЛ-12, стимулирующий Тх 1 и цитотоксический ответ.

Опухоли секретируют ИЛ-10, который ингибирует созревание ДК и тем самым ингибирует их антигенпредставляющую функцию.

ДК получают путем лейкофереза крови: за 66 мин из 5 л крови сепарируют 6×10^9 лейкоцитов, из которых путем адгезии выделяют $2,25 \times 10^9$ прилипающих клеток и культивируют их 48 час в присутствии ИЛ-4 и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) и ФНО α . В итоге получают $4,3-62 \times 10^6$ ДК, которые используют для приготовления вакцин путем обработки опухольспецифическими антигенами. Ими служат известные и новые антигены: отдельные эпитопы РЭА, меланомоспецифические антигены MAGE-1, -3, BAGE, GAGE-1, 2, белки, связанные с меланоцитами – тирозиназа, gp100, мутантные антигены опухолей - β -катенин, МИМ-1, CDK4, PSMA и другие. Получена регрессия меланом и В-лимфом после иммунизации больных такими вакцинами. Перспективным универсальным опухолевым антигеном для ИТ считают обратную транскриптазу - каталитическую субъединицу полипептидного компонента теломеразы, которая активна в опухолях, но не в нормальных тканях.

Для введения антигенов в ДК используют инкубацию с ними, введение в них РНК или ДНК, кодирующих нужный эпитоп антигена, используя для этого вирусные векторы. Достигнуты положительные результаты при иммунизации больных ДК, связавшими простата-специфический мембранный антиген (PSMA).

Пассивная специфическая иммунотерапия

Были сделаны попытки введения человеку противоопухолевых сывороток (антител), полученных у животных. Однако некоторые положительные результаты были получены лишь при лейкозах и хориоэпителиоме. Значительный интерес представляет использование сывороток реконвалесцентов – больных, у которых после удаления опухоли не было рецидивов, и наступила длительная ремиссия. Описано несколько случаев, когда больным меланомой вводили по 25 мл крови больных, излеченных 4 г назад;

через 3 мес повторно вводили 50 мл крови такого же донора; в течение наблюдения до 5 лет не было опухолей у получивших такое переливание крови.

Иммунотерапия с помощью моноклональных антител

Новым направлением иммунотерапии опухолей является применение моноклональных антител, синтезируемых клетками мышинных гибридом. Получены мАТ против многих опухолевых антигенов (см. выше), а также дифференцировочных антигенов клеток – CD, вирусных и бактериальных антигенов.

В онкологии используют мАТ для диагностики и лечения. При лечении применяют: обычные противоопухолевые мАТ, как носители – в виде комплексов с токсинами, химиопрепаратами; как иммуномодуляторы – против субпопуляций лимфоцитов и как цитотоксические для «очищения» стволовых клеток костного мозга от опухолевых.

Эти мАТ могут оказывать: комплемент-зависимый лизис, обеспечивая связывание комплемента; «покрывая» клетку-мишень индуцируют антителозависимую цитотоксичность лейкоцитами и естественными киллерами через Fc-рецепторы; усиливают фагоцитоз опухолевых клеток, опсонировав их.

В эксперименте и клинике показано, что мАТ высоко эффективны против лейкозов у мышей и в ряде случаев против некоторых опухолей у человека. Описан случай полного исчезновения фолликулярной лимфомы под влиянием мАТ (8 введений в течение месяца в дозе 500 мг), уменьшение метастазов и опухолей желудочно-кишечного тракта у части больных. Большею цитотоксичностью обладали IgG2-антитела; меньшей IgG1 и IgM. Вводимые мышинные мАТ могут вызывать побочные реакции: за счет образования антимишинных антител, иммунных комплексов, активирующих комплемент, токсических продуктов разрушенных клеток. Отмечены лихорадка, бронхоспазм, головная боль, сыпь.

Разработаны *гуманизированные* («человеческие») мАТ, у которых лишь активные центры остаются мышинными. Такие химерные мАТ более активны в отношении лимфом и редко вызывают побочные реакции.

Сообщается об успешной ИТ миелоидных лейкозов с помощью человеческих мАТ против CD33 протеина, присутствующего в большинстве лейкозных миелоидных клеток. Проведено 18 больным 6 курсов лечения с последующей ежемесячной химиотерапией. Выживаемость без рецидивов 100% в течение 2 лет наблюдения.

Ритуксимаб (Мабтера) – химерические моноклональные антитела мышь/человек специфичны к трансмембранному антигену CD20, который имеется на пре-B и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на про-B, плазматических и других клетках. Он в 95% случаев экспрессируется на В-клеточных неходжкинских лимфомах. Эти мАТ вызывают комплементзависимый лизис, АЗКЦ и апоптоз В-лимфоцитов, несущих CD20 антиген.

Применяют при рецидивирующих химиоустойчивых CD20⁺ В-лимфомах низкой степени злокачественности или фолликулярных. Вводят в/в капельно на растворе хлорида натрия один раз в неделю по 375 мг/м² (1-4 мг/мл) со скоростью 50 мг/ч, увеличивая скорость каждые 30 мин до 400 мг/ч. Последующие 3 инфузии начинают с 100 мг/ч. В 1 флаконе содержится 100 мг/10 мл; 500 мг/50 мл препарата.

У больных с гистологическими подтипами лимфом В, С и D (по классификации IW) частота ремиссий была выше (58%), чем с подтипом А (12%).

Побочные реакции: лихорадка, озноб, дрожь, приливы, ангионевротический отек, крапивница, одышка, бронхоспазм. Лейкопения, анемия, тромбоцитопения, сердечно-сосудистые реакции (гипертензия или гипотония) и другие встречаются реже.

Обычные мАТ – это иммуноглобулины большой массы, плохо проникающие внутрь опухоли. Предложены Fab-фрагменты мАТ и их варианты sFvs (на основе одной цепи), показавшие высокую проникающую способность в опухоль.

Герцептин (Herceptin) – МКА к онкогену HER-2нец, связанному с рецептором для эпидермального ростового фактора, экспрессия которого увеличена в некоторых опухолях. Применение этого мАТ в сочетании с химиотерапией при раке молочной железы повышало эффективность лечения.

Имугеран – мАТ (ИКО-25) против МИС-1 антигена испытывается против муцинопродукующих опухолей в РОНЦ (Москва).

Конъюгаты мАТ с изотопами, токсинами и химиопрепаратами используются для увеличения их противоопухолевого эффекта (идея «волшебной пули» П. Эрлиха). мАТ выполняют роль специфического переносчика изотопов и токсинов. Антитела метят изотопами ¹³¹I, ¹²⁵I, ³²P, ¹⁸⁶Re и другими. Их используют как для выявления – «визуализации» опухоли, так и для лечения. Испытаны подобные антитела против различных опухолей. Наиболее эффективны меченые ¹³¹I мАТ против CD20 В-лимфом и лейкозов. Показано преимущество альфа-излучения сильнее повреждающего опухолевые клетки, тогда как гамма-излучение могло разрушать прилежащие нормальные клетки.

Токсины: ригин, эндотоксин псевдомонас А (PE), сапонин, дифтерийный токсин и другие использованы для связывания с мАТ. Ригин (токсин семян клещевины) или его токсичная цепь А были соединены с мАТ против В-клеточной лимфомы, мелкоклеточного рака легкого и других опухолей. Лучшие результаты получены при лимфоме – ремиссия у 16 из 34 больных; слабые эффекты при других опухолях.

Противоопухолевые препараты, соединенные с мАТ, оказывали *in vitro* на опухолевые клетки животных специфические цитотоксические эффекты. Для этих целей использовали метотрексат, митомин С, даунорубин, адриамицин и другие препараты. При введении внутривенно больным меланомой мАТ меченных ¹¹¹In и связанных с виндезином они локализовались преимущественно в опухоли и у некоторых больных (2 из 13) опухолевые узлы регрессировали, а у 5-ти их рост прекратился. Один из вариантов этого направления – заключение химиопрепаратов, в комбинации с токсинами, в липосомы, покрытые мАТ, что обеспечивает как специфичность связывания с опухолевыми клетками, так и более эффективное их разрушение липосомным препаратом.

Антитела в очищении костного мозга

При лейкозах, лимфомах и метастазах опухолей в костный мозг применяется тотальное облучение и массивная химиотерапия, разрушающие не только опухолевые, но и гемопоэтические стволовые клетки. Для их возмещения используют предварительно заготовленный и «очищенный» от опухолевых клеток аутологичный костный мозг. Его очищение проводится с помощью противоопухолевых мАТ, конъюгированных с токсинами (рицин и др.), в итоге разрушающими опухолевые клетки.

С помощью мАТ WT1 против Т-клеточного лимфолейкоза (опухольспецифического гликопротеина на Т-бластных клетках) удалось удалить опухолевые клетки из костного мозга. Результаты зависели от достаточной экспрессии на опухолевых клетках соответствующего антигена.

В целом, иммунотерапевтические методы должны использоваться в комплексе с химиотерапией и хирургическим удалением опухоли.

Генная терапия опухолей

Идея «гетерогенизации» опухолевых клеток развивается давно. Свет-Молдавский Г.Я. и др. (1980) проводили «гетерогенизацию» опухоли вирусами. В ряде случаев у животных опухоли рассасывались. В 1962-1970 гг нами (Новиков Д.К.) было показано, что введение в опухоли мышей и крыс суспензий клеток селезенки другого вида (перекрестно) индуцировало изменения антигенных свойств опухолевых клеток, которые длительно сохранялись при перевивках этих опухолей.

С целью получения вакцин опухолевые клетки **модифицируются** генами, кодирующими молекулы (B7, HLA, гены цитокинов), Т-лимфоцитов, необходимых для их распознавания и уничтожения.

Когда клетками меланомы не экспрессирующей HLA I класса трансфицировали аутогеном HLA-B*3701, то они индуцировали образование цитотоксических Т-лимфоцитов, реагирующих перекрестно со многими антигенами семейства MAGE за счет их общего эпитопа.

Многие цитокины – интерфероны, интерлейкины изменяют экспрессию на опухолевых клетках антигенов, что усиливает в ряде случаев их иммуногенность.

К таким эффектам может привести и прямое введение в опухолевые клетки генов цитокинов, вирусов, чужеродных антигенов. Для введения нужных генов в опухолевые клетки используют различные их переносчики – векторы: инактивированные аденовирусы, ретровирусы, химические вещества и др. Таким способом можно повысить иммуногенность опухоли *in vivo* или ее клеток *in vitro* для получения более активной вакцины. Показано, что опухолевые клетки, «зараженные» геномами ИЛ-2, ИЛ-4, интерферона-гамма вызывали более сильный иммунный ответ, чем обычные. Причиной этого была продукция самой опухолью цитокинов, стимулирующих иммунитет, в частности ИЛ-12 усиливал активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Введение некоторых генов индуцирует активность в опухолевых клетках ферментов, участвующих в синтезе веществ токсичных для них (ген тимидинкиназы вируса простого герпеса вызывает синтез в них токсичного ганцикловира).

Одно из перспективных направлений – это индукция апоптоза опухолевых клеток как путем повышения активности в них апоптотических генов, так и их чувствительности к действию индукторов апоптоза (антител, различных препаратов). В ближайшие годы возможен большой прогресс в любом из перечисленных выше направлений.

Заключение

Комбинированная терапия при раке наиболее перспективна. Это показано как при неспецифической, так и при специфической ИТ. Так, комбинация ИЛ-2, интерферонов и химиотерапии оказалась наиболее успешной при метастатической почечно-клеточной карциноме. Сочетание оперативного удаления опухоли с предоперационной и послеоперационной иммуностимуляцией позволяет получить лучшие отдаленные результаты.

Предложена комбинация: гипертермия всего тела и вакцинация облученными опухолевыми клетками и вирусом лихорадки, что увеличивает уровень ЕК, ИНФγ и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Общая схема лечения больных раком должна включать:

1. Подготовительный этап. Плазмалеикоферез. Удаление плазмы, преинкубация (при 4°C) лейкоцитов и/или их активация (ЛАК-клетки)

2. Предоперационная (предхимиотерапевтическая, пред-лучевая) неспецифическая активация иммуномодуляторами и цитокинами. Забор аутолейкоцитов или костного мозга, их активация и хранение.
 3. Базисная терапия (удаление опухоли, химио- и лучевая терапия). Получение образцов опухоли для аутовакцинации.
 4. Этап восстановления реактивности. Плазмаферез и введение донорской плазмы. Введение заготовленных, активированных лейкоцитов (ЛАК и др.). Неспецифическая заместительная иммуностимуляция (цитокины и тимические факторы, иммуноглобулины).
 5. Активная специфическая иммунотерапия аутологичной или аллогенной вакцинации в комбинации с цитокинами, тимическими и костно-мозговыми иммуностимуляторами.
- В зависимости от конкретных условий эти этапы можно модифицировать и дополнять.

15. ИММУНОФИЗИОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Основы иммунопатологии системы «мать – плод»

Основой патологии взаимоотношения мать-плод во многих случаях служат иммунологические конфликты. Плод по существу является свособразным аллотрансплантатом, так как имеет HLA-антигены отца и поэтому несовместим с организмом матери. Толерантность к нему организма матери поддерживается за счет местной системы иммунитета плодных оболочек плаценты, которая формирует иммуносупрессивные факторы. Причины того, почему в одних случаях беременность развивается нормально, а в других возникают иммунологически обусловленные осложнения, разнообразны. Многочисленные специфические и неспецифические факторы обеспечивают выживаемость плода, несмотря на его антигенную несовместимость. К ним относятся: 1) особая организация пограничных между матерью и плодом тканей (трофобласт, децидуальная оболочка и др.); 2) защитное влияние антител, вырабатываемых против специфических антигенов плода; 3) блокирующее действие комплексов антиген-антитело; 4) общее супрессивное влияние на иммунные клетки плацентарных белковых и стероидных гормонов и белков, возникших при беременности; 5) супрессивное действие лимфоцитов плода; 6) блокирующие антитела у беременных против HLA-DR-антигенов.

Мы предполагаем (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996), что нормальное течение беременности обеспечивается определенным состоянием иммунологической сети по Н. Эрне, когда антигены индуцируют образование антител, а последние антиидиотипических антиантител, в результате чего устанавливается равновесие «идиотип – антиидиотип». Своеобразие этого варианта сети заключается в том, что он формируется и изменяется в процессе развития плода. Отличие этой сети от других заключается в том, что плод, как правило, «поставляет» в нее антигены, а организм матери синтезирует антитела и соответствующие им антиантитела (идиотипы и антиидиотипы). На ранних этапах эмбриогенеза у плода не синтезируются антитела (иммуноглобулины). В то же время она проницаема для некоторых его антигенов и IgG (антител) матери.

Плод нормально развивается под влиянием изоантител, а также Т-лимфоцитов и естественных киллеров матери, которые привлекаются в плаценту и выделяют цитокины, стимулирующие рост и дифференцировку тканей плода. В этом заключается целесообразность определенной степени несовместимости между матерью и плодом. Сдвиги в иммунологической сети, индуцированные различными факторами, ведут к развитию ее патологических вариантов. Причиной этого могут быть генетическая предрасположенность, обуславливающая особые варианты несовместимости (резус-антигены и др.); агенты, снижающие или увеличивающие количество антигенов плода, поступающих через плацентарный барьер, или, наоборот, факторы, индуцирующие резкое увеличение концентрации в крови матери определенных антиидиотипов и их поступление к плоду. Возможно сочетание нескольких причин и факторов. Восстановление иммунорегуляторной сети (нормальное развитие плода) может наблюдаться после иммунизации лимфоцитами отца, что указывает на недостаточную иммуногенность антигенов плода.

Некоторая степень иммунодепрессии при беременности, предохраняющая плод от гибели, обеспечивается гормональными и другими неспецифическими факторами. Целый ряд различных иммунологических показателей в течение беременности изменены (субпопуляции Т-клеток, иммуноглобулины, реакции на антигены и митогены). Еще более значительные изменения иммунореактивности выявлены при различной патологии беременности.

Иммунный статус здоровых женщин

Исходные показатели ИС у женщин существенно не отличаются от аналогичных у мужчин и достоверно не изменяются по фазам менструального цикла. Уровень комплемента может быть несколько повышен. фагоцитарный индекс (процент фагоцитов, поглощающих стафилококк) составляет $70 \pm 21\%$, фагоцитарное число – $3,7 \pm 0,6$ и существенно не отличаются от таковых у мужчин соответствующего возраста.

Количество Т-лимфоцитов в крови (65-75%, $70 \pm 6\%$), Тх (35-42%, $39 \pm 3,0$) и Тс (18-31%, $20 \pm 2,8\%$), реакции на митогены (процент blastov на ФГА – $58 \pm 2\%$, стимуляция антилимфоцитарными антителами – $73 \pm 5,2\%$) также в группах сравнения с мужчинами не различаются, хотя подвержены значительным индивидуальным колебаниям.

У женщин, как и у мужчин, уровни иммуноглобулинов в крови отдельных лиц могут быть низкими (IgG – 8 г/л, IgM – 0,5 г/л, IgA – 0,9 г/л), т.е. на грани ИД, или, наоборот, повышенными (IgG – 18

г/л, IgM – 1,7 г/л, IgA – 3,5 г/л), но по группам не различаются (IgG – 11 ± 25 г/л, IgM – $0,9 \pm 0,2$ г/л, IgA – $1,8 \pm 0,3$ г/л, IgE – до 100 МЕ/мл).

В цервикальной слизи здоровых женщин содержатся IgA (выявленный с анти- α -антителами) в фазе пролиферации – $0,74 \pm 0,06$ г/л; фазе овуляции – $0,43 \pm 0,06$ г/л; фазе секреции – $0,81 \pm 0,12$; уровень его секроторного компонента продукта клеток эпителия – $1,11 \pm 0,16$ г/л; $0,63 \pm 0,08$ г/л; $1,71 \pm 0,20$ г/л соответственно по фазам был выше, чем количество цепи α иммуноглобулина. Уровень IgG не различался по фазам: $1,07 \pm 0,11$ г/л; $1,09 \pm 0,92$ г/л; $1,10 \pm 0,11$ г/л; IgM – отсутствовал в цервикальной слизи, если не было инфекции (Савельева Г.М. и др., 1981).

Наибольшее значение имела динамика секреторного IgA. Снижение его уровня в фазе овуляции, по-видимому, способствует возможности зачатия. Максимальные его уровни были в пре- и постменструальных периодах, обеспечивает защиту слизистой оболочки от инфекции.

Местный иммунитет слизистых оболочек влагалища, цервикального канала и матки, труб обеспечивается содержащимися в слизи и клетках бактерицидными и бактериостатическими факторами. Лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, ЕК) не только фагоцитируют, но и разрушают большинство патогенных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов). Секреторные IgA-антитела опсонизируют микробы, препятствуют образованию их колоний на слизистой оболочке. В целом противовирусный, противобактериальный, противогрибковый иммунитет обеспечиваются такими же механизмами, как и других слизистых оболочек и тканей.

Естественная микрофлора – палочка додерлейна (лактобактерии), постоянно персистирующая на слизистой оболочке, создает кислую среду (рН 4-6) и препятствует росту патогенной флоры подобно тому, как в кишечнике – кишечная палочка. Нарушения местного биоценоза, повреждения эпителия вирусами, подавление местных факторов иммунитета служат основой возникновения локальных ИД и развития инфекции.

Состояние местного иммунитета слизистой оболочки влагалища зависит не только от факторов естественного врожденного иммунитета, но и от состава микрофлоры, который *изменяется в течение* фаз менструального цикла, при беременности и послеродовой период. Во влагалище преобладает род *Lactobacillus spp* (95-98%) – микроаэрофилы или анаэробы. Чаще встречаются виды *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei* и др. Кроме них в норме чаще всего присутствуют непатогенные коринсбактении и коагулазоотрицательные стафилококки, иногда бактероиды в низких титрах. Микроценоз зависит от уровня половых гормонов в крови. С началом менструации рН среды возрастает, на 2-й день цикла – до 6,6, тогда как на 14-й – рН 4,1. Это связано с появлением элементов крови и разрушающихся клеток эндотелия. Количество лактобацилл уменьшается, но увеличивается уровень других бактерий. После окончания менструального кровотечения популяция лактобацилл увеличивается до исходного уровня. Поэтому местная резистентность влагалища к инфекции в первую (пролиферативную) фазу менструального цикла снижена.

Иммунный статус беременных, рожениц и родильниц

Во время *беременности* под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища гиперплазируется, создаются благоприятные условия для роста количества лактобацилл. В 8-10 недель (I триместр) беременности преобладают лактобациллы – $7 \pm 0,1$ КОЕ/мл. Однако из-за длительно низкой кислотности среды (рН 3,8-4,2) появляются микоплазмы и дрожжеподобные грибы, что при исходно пониженном местном иммунитете может привести к микоплазменной и кандидозной инфекции. Энтеробактерии выделяются у 20% беременных (3,8 КОЕ/мл), стрептококки – у 53% ($4,7 \pm 0,3$ КОЕ/мл), анаэробы – у 83% ($4,3 \pm 0,3$ КЛЕ/мл). Во II триместре снижается уровень энтеробактерий и увеличивается количество лактобактерий ($7,9 \pm 0,3$ КОЕ/мл). В III триместр (37-38 недель) этот сдвиг продолжается – количество энтеробактерий уменьшается, но увеличивается частота высеваемости кандид и их количество ($4,5 \pm 0,5$ КОЕ/мл). Следовательно, роды происходят при преобладании в родовых путях лактобацилл. Предполагается, что у плода формируется толерантность к естественной микрофлоре матери, аналогично той, которая существует у нее, в связи с поступлением как антигенов микробов через плаценту, так и антител и цитокинов.

Взаимодействия мать-плод, изменения гормонального, биохимического, иммунного статусов женщины сопровождают весь период беременности. Существенные изменения наблюдаются и в послеродовом периоде.

При беременности отмечается иммуномодуляция – угнетение некоторых показателей иммунитета и повышение – других.

Отмечено угнетение функции фагоцитоза, хемотаксиса лейкоцитов, бактерицидной активности в отношении грамотригативных бактерий, снижение НСТ-теста.

У беременных снижен ответ на HLA-антигены, особенно плода, т.е. избирательно, но не на другие антигены или митогены (ФГА).

Не отмечено достоверных отличий в уровнях Т- и В-лимфоцитов у беременных и небеременных женщин, хотя возможны определенные иммуномодуляции – «снижение-увеличение» в разные периоды беременности.

В связи с угнетением некоторых показателей иммунитета беременные более чувствительны к вирусным инфекциям.

Однако ИРИ снижается (<1,5) как за счет некоторого уменьшения Тх, так и из-за повышения Тс.

В плазме крови беременной происходят изменения белкового состава. Уровень общего белка в крови у беременных (65-75 г/л) находится на нижней границе нормы здорового человека. Однако в связи с увеличением объема циркулирующей плазмы общее количество белков крови на 20-50% больше, чем у небеременных. На 11-14 неделе в крови появляется α -фетопrotein, уровень которого увеличивается во время беременности (до 1/10 уровня плода) и резко падает на 1-й неделе после родов. Количество его увеличивается при начинающемся аборте и гибели плода. Повышенный уровень α -фетопroteина в крови служит одним из факторов толерантности к антигенам плода, обеспечивая «блокаду» бластотрансформации лимфоцитов и их взаимодействий.

Факторы специфического иммунитета (лизоцим, комплемент и др.) нормальные или даже увеличены особенно в слизи шейечного канала.

По данным Савельевой Г.М. и соавт. (1981) количество IgG в сыворотке крови беременных достоверно увеличивается к 36-й неделе и снижается до нормы к 40-й неделе (табл. 15.1). Повышение его уровня отмечено на 16-й и 24-й неделях. Снижение его уровня перед родами обусловлено активным транспортом через плаценту плоду.

Уровни IgA и IgM в крови беременных достоверно не изменялись. Содержание IgD нарастает с 0.05 г/л до 0.09 г/л к моменту родов. Иногда отмечается увеличение уровня IgE до 500 МЕ/мл.

Таблица 15.1

Содержание иммуноглобулинов (г/л) отдельных классов в сыворотке крови беременных (M±m)
(Савельева Г.М. и др., 1981)

Срок беременности (неделя)	Число	Класс иммуноглобулинов		
		A	M	G
Контроль	35	1,64±0,22	0,97±0,15	10,97±0,89
8-12	24	1,94±0,46	1,16±0,28	11,38±1,10
13-16	28	2,00±0,52	1,16±0,31	14,18±1,11
17-20	29	1,66±0,44	1,11±0,29	8,55±0,96
21-24	28	1,79±0,34	1,09±0,22	12,71±0,96
25-28	32	1,69±0,48	1,11±0,30	11,02±1,04
29-32	36	1,88±0,38	1,21±0,46	11,25±1,18
33-36	39	1,64±0,44	1,27±0,31	14,45±1,22
37-40	44	1,41±0,34	1,19±0,41	10,31±0,94

В молозиве беременных содержание IgM и IgG в динамике не изменяется (табл. 15.2). Однако количество IgA увеличивается на 28-й и 40-й неделях. Его увеличение в предродовый период обеспечивает высокое содержание в молоке и в последующем защиту слизистых оболочек кишечника новорожденного.

Таблица 15.2

Содержание иммуноглобулинов (г/л) отдельных классов в молозиве беременных (M±m)
(Савельева Г.М. и др., 1981)

Срок беременности (неделя)	Число	Класс иммуноглобулинов		
		A	M	G
8-12	18	4,35±0,84	0,92±0,32	1,14±0,30
13-16	28	5,04±1,04	0,90±0,30	0,80±0,21
17-20	29	6,86±1,00	0,82±0,22	0,86±0,20
21-24	28	73,5±0,98	1,20±0,50	1,11±0,31
25-28	32	8,60±0,44	1,20±0,44	0,83±0,33
29-32	36	6,15±0,60	1,34±0,48	0,76±0,24
33-36	39	5,80±0,50	1,41±0,39	0,70±0,20
37-40	44	9,50±0,84	0,96±0,20	1,04±0,31

Изменения местного иммунитета. В цервикальной слизи в течение беременности наблюдались изменения уровней IgA и IgG (табл. 15.3). Количество IgA, определяемое анти- α -антителами, увеличивалось на 29-32 неделях, когда снижался уровень секреторного компонента, что указывало на экссудацию IgA в цервикальную слизь из плазмы крови. На 33-36-й и особенно 37-40-й неделях его содержание понижалось.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М и G (г/л) в цервикальной слизи здоровых беременных в различные сроки беременности (M+m) (Савельева Г.М. и др., 1981)

Срок беременности (неделя)	Число	Класс иммуноглобулинов		
		А (анти-α)	М (анти-Sc)	G
8-12	14	0,52±0,14	0,54±0,16	1,04±0,27
13-16	18	0,70±0,21	1,28±0,25	0,54±0,12
17-20	16	0,89±0,22	0,79±0,87	0,63±0,18
21-24	15	0,57±0,14	0,80±0,21	0,98±0,23
25-28	15	0,49±0,18	0,62±0,15	0,88±0,21
29-32	18	0,94±0,21	0,50±0,24	1,38±0,31
33-36	14	0,78±0,24	0,32±0,12	0,83±0,13
37-40	16	0,30±0,10	0,65±0,12	0,52±0,13

Содержание IgA, определяемое по его секреторному компоненту, увеличивается к 13-16-й неделям беременности, снижается к 36-й неделе и снова увеличивается к 40-й неделе. В период 13-16-й недель отмечается избыток свободного секреторного компонента, образуемого эпителием.

Уровень IgG в цервикальной слизи на 13-16 неделях, в период формирования плаценты понижается, затем возрастает в период до 29-32 недели, после чего снова понижается в послеродовой период также как и в сыворотке крови. Это указывает на его «плазменное» происхождение.

Амниотическая жидкость в норме стерильна и содержит лизоцим и бактерицидные вещества, которые синтезируются клетками амниона и плаценты. В ней содержится 0,03±0,005 г/л IgA; 0,3±0,15 г/л IgG; обычно не выявляется IgM, но изредка присутствует в низкой концентрации. Иммуноглобулины, как и антитела к микробам и вирусам (к стафилококковому токсину, вирусу гриппа, полиомиелита и др.) в околоплодных водах являются материнскими.

Роль плаценты во взаимоотношении «мать - плод»

Материнская половина плаценты представлена децидуальной оболочкой, состоящей из базальной, капсулярной и пристеночной частей. Базальная часть отделяет плодное яйцо от миометрия матки и состоит из компактного и губчатого слоев. В компактном слое крупные децидуальные клетки похожие на фибробласты, некоторые из них костномозгового происхождения.

Плодная половина плаценты образована ворсинчатым хорионом, производным трофобласта.

После имплантации яйца клетки трофобласта по мере развития проявляют цитолитическую активность к эндотелию сосудов матери, в связи с чем формируют лакуны, заполненные кровью. Первичные ворсинки – скопления цитотрофобластных клеток, окруженных синцитиотрофобластом. На 12-13-й день со стороны хориона в них вырастает внезародышевая мезодерма, вследствие чего формируются вторичные ворсинки. Третичные ворсинки возникают на 3-й неделе беременности содержат кровеносные сосуды мезодермы и аллантаоиса. Они хорошо развиты на стороне, прилегающей к миометрию, где образуют ворсинчатый хорион.

Наружный ворсинчатый слой синцитиотрофобласта в отличие от внутренней клеточной массы не экспрессирует классических (А, В, С) HLA-молекул I класса. Однако для предотвращения лизиса материнскими ЕК его клетки экспрессируют молекулы HLA-G I класса в виде пяти изоформ с м.м. 37-39 kDa на 86% гомологичные классическим молекулам HLA I класса. Следовательно, существует уникальный механизм взаимодействия клеток плода и матери, с одной стороны, контактирующие с материнскими клетками трофобласта не имеют ни отцовских, ни материнских аллоантигенов обычных молекул HLA I и II класса. с другой стороны, – чтобы они не лизировались материнскими ЕК, на них экспрессируются молекулы HLA-G, а также HLA-E, ингибирующие активность ЕК.

Изменение экспрессии HLA молекул I и II классов на цитотрофобласте под влиянием вирусов или других патогенов может быть причиной развития иммунной реакции с тромбозом сосудов плаценты и последующим абортom. Его могут инициировать инфекционные острые хронические воспалительные процессы в миометрии и других тканях.

Трофобласт служит избирательным физиологическим барьером между плодом и матерью, который проницаем для веществ, белков и IgG-матери и выделяет иммуносупрессивные вещества.

Плод несовместим с матерью по аллоантигенам, экспрессируемым за счет генов отцовского гаплотипа, и эти антигены и клетки плода могут проникать через плаценту, вызывая иммунный ответ у матери. Однако при нормальной беременности образующиеся антитела являются блокирующими (низкоаффинными, моновалентными).

Функции плаценты разнообразны.

Барьерная функция заключается в предотвращении прямого смешивания элементов крови плода и матери. Однако этот барьер проницаем не только для обычных питательных веществ, но и таких молекул как IgG, но не IgM или IgA. В то же время отдельные клетки матери могут проникать в плод, а его –

в материнский организм. В первом случае лейкоциты матери могут переносить генную информацию, в том числе «иммунитетную», такую как «фактор переноса». Мы установили (Новиков Д.К. и др., 1996), что лейкоциты пуповинной крови 48% новорожденных реагируют специфично на туберкулин также как лейкоциты крови вакцинированных БЦЖ взрослых – выделяют фактор, подавляющий миграцию (MIF), тогда как у остальных этого не наблюдается.

Иммунорегуляторная функция осуществляется со стороны плода – клетками трофобласта, экспрессирующими только HLA-G-молекулы, связывающими своими Fc-рецепторами IgG матери и блокирующие антитела, и инактивирующими С3-конвертазу классического пути активации комплемента. Со стороны матери – синтезом спектра гормонов, цитокинов, медиаторов, таких как простагландин E₂, хорионический гонадотропин (ХГГ), трофобластический бета-1-гликопротеин, оказывающих иммуносупрессивное специфическое действие.

Многочисленные иммунорегуляторные факторы в целом создают иммунологическую толерантность у матери в отношении ответа на аллоантигены плода:

- белок ранней фазы беременности
- альфафетопротеин
- антиген TLX
- HLA-G-молекулы трофобласта, при отсутствии HLA I и II класса
- трофобластический бета-1-гликопротеин
- хорионический гонадотропин
- плацентарный лактоген
- ПГЕ₁
- прогестерониндуцированный фактор (подавляет ЕК)
- децидуассоциированные гранулярные супрессорные клетки (DGL)
- цитокиновый дисбаланс в сторону Тх2, индуцированный фетоплацентарными структурами

Иммунопатология оплодотворения и бесплодие

В большинстве (36-72%) случаев наблюдается *мужское бесплодие*, к которому приводят пороки развития, интоксикации, инфекции.

На сперматозоидах и в семенной плазме имеется более 30 различных специфических молекул, которые могут быть аутоантигенами. Одни из них присущи сперматозоидам, другие – собираны ими из семенной жидкости. Поверхность их покрыта сорбированным SCA-антигеном (скафферин) близким по структуре компонентам вагинальной и цервикальной слизи женщины. Он маскирует специфические антигенные структуры от распознавания. Специфические антигены: акросомы – акрозин, шейки сперматозоида – гликопротеины и цитохромы. На поверхности сперматозоидов имеются АВ0 антигены групп крови и HLA-молекулы I и II классов у 50% клеток, сорбированные из спермоплазмы.

Аутоаллергия на сперму приводит к *мужскому бесплодию*. Аутоантитела могут быть цитотоксическими, повреждающими спермию на ранних этапах их развития или блокирующими подвижность – антигугутиковыми. В спермоплазме появляются IgA и IgG антитела, а IgM только в крови. При их титре 1:64 сперматозоиды агглютинируются хвост к хвосту, их можно обнаружить и в непрямой РИФ.

Оплодотворение основано на феномене адгезии молекул. На акросоме сперматозоида имеется специальная молекула-антиген MA-1, а на блестящей оболочке яйцеклетки для него – специфический рецептор. Другие молекулы адгезии усиливают контакт, а в итоге проникновение сперматозоида в яйцеклетку. Экспрессия MA-1 усиливается гормонами или ослабляется различными блокирующими факторами, антителами, ферментами.

Толерантность к антигенам сперматозоидов обеспечивается иммуносупрессивным действием всцеств спермальной жидкости, а также особенностями местного иммунитета слизистой оболочки матки, в частности, наличием Т_hδ-лимфоцитов, исходно направленных на ограниченный паттерн (совокупность) микробных антигенов, а не аллоантигенов. Однако в процессе половой жизни антигены семенной жидкости и лейкоцитов, присутствовавших в ней, а также сперматозоиды, несущие сорбированные HLA-молекулы, вызывают образование антител у женщин, причем не только IgG, но и IgE. Последние могут вызывать аллергические реакции.

Изосенсибилизацию женщины может индуцировать имеющийся в сперме трофобластолимфоцитарный перекрестный антиген (TLX), обладающий эпитопами HLA-молекул и трофобласта.

Зигота не имеет классических HLA-молекул I и II класса и не вызывает ответ на аллогенные антигены, хотя может экспрессировать HLA-G-молекулы, ингибирующие материнские ЕК. Ее имплантации способствует гормональный менструальный фон: эстрагены и гестагены: прогестерон, фактор, способствующий имплантации, бластоксенин, белок ранней фазы беременности, которые способствуют толерантности к формирующемуся трофобласту.

Лимфоциты, находящиеся в месте имплантации и формирования плаценты, выделяют иммуномодулирующие цитокины (ИЛ-10, TRFβ и др.), а гранулоциты – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) GM-CSF.

Наряду с другими причинами (непроходимость труб, аплазия яичников и др.) существуют иммунологические виды *женского бесплодия*.

Причем они распространены значительно чаще, чем диагностируются. Их причинами служат:

- иммунодефицитные болезни с клиникой инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов
- антиспермальные антитела
- антитела и иммунные лимфоциты против яйцеклетки
- антитела и иммунные лимфоциты против аллоантигенов гаметы и плода
- высокая степень совместимости по HLA-системе между супругами

Часто причинами бесплодия считают инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, наличием бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной инфекции, что на первый взгляд верно. Однако эти инфекции и воспалительные процессы всегда возникают вследствие местного или общего иммунодефицита и, по существу, являются клиническим проявлением иммунодефицитной болезни. Причем присоединение к вирусной или бактериальной инфекции грибковой и паразитарной усиливает иммунодефицит, который оценивается как вторичный. Сочастание с ИДБ других органов (бронхов, легких, ЖКТ) отягощает течение болезни и требует иммунокорригирующей терапии.

Фетальные антигены синтезируются в процессе развития плода (α-фетопротеин, универсальный γ-фетопротеин и др.). Альфафетопротеин (АФП) – гликопротеин с м.м. 64-70 kDa синтезируется в эмбриональной печени, кишечнике и других тканях. У взрослых появляется при некоторых воспалительных заболеваниях, гепатокарциноме и других опухолях. В сыворотке крови плода появляется на 4-й неделе с максимальным уровнем (2-4 г/л) на 12-16-й неделе. У новорожденных его уровень – 0,002-0,02 г/л; к месяцу – падает до 0,025-0,2 мг/л.

У небеременных женщин концентрация в крови альфафетопротеина – 0,002-0,2 мг/л, повышается при беременности и к 30-34-й неделе достигает 0,2-0,5 мг/л, а затем резко снижается. Уровень его резко увеличен при анцефалии плода и врожденном расщеплении остистых отростков позвонков. АФП является иммуносупрессивным фактором, подавляет иммунный ответ.

IgG-антиспермальные аллоантитела. Они могут быть направлены к головке или хвосту сперматозоида, к его клеточноспецифическим или HLA-антигенам и обладают спермаагглютинирующими, спермоблокирующими и спермоцитотоксическими свойствами. Антитела нередко раньше появляются в слизи влагалища, чем в крови. Они склеивают сперматозоиды головка к головке. Причем особенно сильно «блокируют» сперматозоиды с IgA-антитела, образующиеся местно в слизистой оболочке и накапливающиеся в слизи шейки матки.

При ежедневном удалении шейной слизи маточным шприцем с 10-го на 16-й день менструального цикла в течение 3-х месяцев у части бесплодных женщин наступила беременность (Савельева Г.М. и др., 1981).

Антиспермальные антитела определяют в день овуляции.

Тест микроагглютинации Фриберга.

К капле взвеси свежих спермиев (эякулят, содержащий не менее 40 млн/мл спермиев, разбавляют физраствором 1:100) добавляют инактивированную 56° 30 мин сыворотку крови женщины в разведениях 1:8 – 1:128. Ингибируют при 37°С 1 час. Тест положителен при агглютинации спермиев хвост к хвосту сывороткой в титре 1:32 и более. Контроль – сыворотка крови доноров.

Аналогично реакции ставят с секретом шейки матки, положительный титр 1:16 (склеивание головка к головке), с семенной плазмой – 1:64 (склеивание хвост к хвосту).

Тест иммобилизации спермиев (Изоджима)

Исходный эякулят (содержание спермиев не менее 40 млн/мл, подвижность >70%) разбавляют физраствором 1:100, 0,1 мл добавляют равный объем инактивированной при 56°С 30 мин сыворотки крови женщины, инкубируют 30 мин при 37°С, затем добавляют 0,2 мл комплемент морской свинки, разведенного 1:10. инкубируют 30 мин при 37°С. В контролях вместо опытной сыворотки крови добавляют донорскую и положительную иммунную сыворотку. Результаты учитывают по количеству подвижных сперматозоидов, выраженных в % по отношению к отрицательному контролю.

Иммунизация женщин антигенами сперматозоидов вызывает синтез антител, иммобилизирующих их. На этом принципе предполагается получить антифертильные вакцины. Однако возникающее бесплодие трудно в последующем преодолеть.

Аллергия на сперму. Этот вид аллергии развивается у женщин после коитуса и обусловлен реакцией на органоспецифические антигены спермальной жидкости и сперматозоидов. Однако реакция может быть на аллогенные антигены, тогда она отсутствует на сперму другого партнера. Выявляются IgE-антитела к белкам спермальной жидкости и положительны кожные пробы. Сенсибилизация усиливается при воспалении слизистой оболочки матки. Клинически обычно встречаются общие анафилактические реакции – падение АД, крапивница, отеки Квинке, бронхоспазм, удушье. Для их профилактики применяют презервативы, а для подавления можно использовать антигистаминные и кортикостероиды.

Как у женщин, так и у мужчин возможны аллергические реакции на аллергены презервативов (латексная аллергия).

Применение презервативов снижает уровень антиспермальных антител и через год может привести к их исчезновению, что коррелировало с наступлением беременности. Если титр их снижается медленно, то введение кортикостероидов ускоряло их исчезновение.

Аутоиммунные реакции к яйцеклетке у женщин развиваются в результате иммунной реакции на ее антигены. Чаще выявляются антитела к антигенам прозрачной зоны зиготы, которые являются одной из причин полного бесплодия, а в низких титрах приводят к привычным выкидышам. Аутоантитела индуцируются различными причинами: травмами яичников, вирусами и бактериями, имеющими перекрестные антигены и др. Их выявляют в ИФА.

Для подавления аутоиммунных реакций применяют иммуносупрессивную терапию.

Совместимость по HLA-системе антигенов как причина бесплодия. При отсутствии указанных выше причин основной бесплодия может служить наличие у супругов 3-х и более одинаковых HLA-антигенов I класса, или 2-х идентичных и дополнительно несколько неперекрестно реагирующих. В норме у индивидов встречается 1-2 идентичных HLA-антигенов I класса. Однако, возможно, большее значение имеет общность антигенов HLA II класса.

Следует отметить, что в сыворотке крови многоплодных женщин всегда имеются антитела против HLA антигенов мужа, что, с одной стороны, доказывает иммунизацию антигенами плода, с другой. – их «непатологический» характер, так как они не вызывают повреждений клеток плода и тканей, хотя могут вызывать комплементзависимый лизис и агглютинацию лейкоцитов новорожденного и мужа. Этот парадокс обусловлен рядом факторов – слабой экспрессией соответствующих антигенов на клетках плода, их маскировкой другими молекулами, связыванием их плодными оболочками при низком уровне комплемента и др.

Как наличие, так и отсутствие антител против HLA-антигенов может наблюдаться при патологии беременности.

Высокая степень совместимости по HLA-антигенам между плодом (т.е. мужем) и беременной ведет к недоразвитию плода и наблюдается при тяжелой преэклампсии. Антитела против HLA-антигенов при этом отсутствуют. Частота преэклампсии (гестоза) увеличена при близкородственных браках. Несовместимость по HLA-молекулам между плодом и матерью – необходимое условие его нормального развития.

Эти антитела, связывая антигены плода, ингибируют нормальный иммунный ответ, который мог бы вызвать повреждение структур плода. Кроме того, сыворотка крови беременных содержит блокирующие вещества (гормоны, фетальные антигены), подавляющие ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами и митогенами. Концентрация ингибиторов повышается к концу беременности, она выше и при поздних гестозах.

Необходимость несовместимости по HLA-системе плода (за счет гаплотипа отца) и матери для нормального развития является неясным феноменом, несмотря на имеющиеся попытки его объяснения. Предполагается, что это несовместимость необходима для синтеза «блокирующих» IgG-антител к трофобластолимфоцитарному перекрестно реагирующему антигену (TLX). Причем уже на этапе оплодотворения, несмотря на иммуносупрессивный эффект семенной жидкости, происходит сенсибилизация HLA-антигенами супруга. Поэтому блокирующие эффекты анти-TLX и анти-HLA-антитела это разные феномены.

Нормальное течение беременности возможно только при наличии «блокирующих» антител и факторов, вырабатываемых материнским организмом для защиты плода от иммунной реакции отторжения. Рост плацентарного трофобласта и, как следствие, – плода обеспечиваются материнскими цитокинами (колониестимулирующим фактором (CSF)), гранулоцитарно-макрофагальным и интерлейкином-3.

При привычном выкидыше организм женщин не синтезирует «блокирующий» антитела или факторы и, потому, не защищает плод от иммунологической реакции отторжения. В этой группе повышен уровень клеток (естественных киллеров) CD56⁺/16⁺NK.

Мы полагаем, что IgG-антитела против HLA-антигенов плода отцовского происхождения являются стимулирующими – усиливают пролиферацию клеток, несущих эти антигены в условиях недостаточности или блокировки активности комплемента фетальными белками. То, что аллоантитела усиливают пролиферацию клеток (при отсутствии комплемента), давно установленный факт (Новиков Д.К., 1977). Такая стимуляция клеток плода (трофобласта и др.) предупреждает их апоптоз, который наступит при отсутствии антител. В этом основное значение анти-HLA-IgG-антител.

Степень совместимости по HLA-системе оценивают путем фенотипирования лимфоцитов в микролимфоцитопеническом тесте с помощью панели антисывороток против HLA-антигенов I класса. Индекс гистосовместимости выражают в %. При одном идентичном антигене HLA он равен 25%, при двух – 50%, при трех – 75% (Дранник Г.Н., 2003).

Учитываются и перекрестно реагирующие антигены:

по локусу HLA-A: A3-A7, A2-A24, A30-A31, A10-A34, A25-A26

по локусу HLA-B: B5-B35, B7-B27-B22, B40-B41, B8-B14, B13-B40, B38-B39, B12-B21

Антигены с сильными перекрестными свойствами повышают гистосовместимость на 20%, а со средними – на 10%.

Бесплодная пара:

фенотип жены – A1, A2; B5, B15, C2, C3

фенотип мужа – A1, A3; B15, B35, C2, C4

Индекс гистосовместимости – 70% (A1 и B15 = 50% + 20% за счет перекрестнореагирующих антигенов B15 и B35).

Лечение бесплодия при повышенной гистосовместимости. *Иммунизация жены лимфоцитами мужа.* Мононуклеары крови мужа (200 млн) вводят внутривенно в 10-15 точек в разные места. Повторяют инъекции на 6-й и 12-й неделях беременности, что повышает уровень IgG-антител.

Пересадка эякулята кожного лоскута мужа с целью стимуляции иммунного ответа на HLA-антигены. Лоскут кожи мужа диаметром 1,5-2 см подсаживают в разрез кожи женщины 1,5x2 см. Через 2-3 недели он отторгается, но стимулирует иммунный ответ на HLA-антигены.

Пассивная иммунизация иммуноглобулинами при привычном аборте. Внутривенное введение донорских иммуноглобулинов может предотвратить спонтанный аборт. Иммуноглобулин вводится как можно раньше после установления беременности внутривенно в дозе 500-600 мг/кг массы, что обычно составляет около 30 г. Учитывая период полураспада Ig, равный примерно 3 неделям, повторные введения в дозе 20 г проводятся раз в 3 недели до достижения срока беременности в 22-24 недели. Суммарная доза IgG составляет примерно 150 г. Процент успешных беременностей после лечения составил для всей группы 82%, а для пациенток с первичным спонтанным абортом даже 86%.

Noens et al., 1996 сообщили о 79% успешном результате у женщин с 3 и более выкидышами при так называемом «низкодозовом режиме лечения», предусматривающем введение IgG в дозе 80-100 мг/кг раз в 3 недели, начиная с момента установления беременности и до 20-й ее недели.

Иммунопатология осложненной беременности

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Резус-конфликт, лежащий в основе гемолитической болезни новорожденных, является примером патологии беременности. Основой этого конфликта служит наличие у эритроцитов плода Rh(D)-антигена и его отсутствие у матери. В норме в кровоток матери попадает около 0,1 мл крови плода. Антитела появляются через 8 недель – 6 месяцев после поступления эритроцитов плода. Для первичного ответа необходимо 50-70 мл крови плода, для вторичного (повторная беременность) – 0,1 мл. Исосенсибилизация матери эритроцитами плода чаще происходит во время родов, когда они попадают в ее организм в значительном количестве, а также при ручном отделении плаценты, кесаревом сечении, аборте.

Образующиеся после этого в организме матери IgG-антитела при повторной беременности могут проникать через плаценту и вызывать разрушение эритроцитов плода, повреждение некоторых органов и выкидыш. В связи с наличием на поверхности эритроцитов новорожденного неполных антител основным методом диагностики в этот период является прямая проба Кумбса, т. е. агглютинация эритроцитов под влиянием антииммуноглобулиновой сыворотки. С помощью непрямой пробы Кумбса в сыворотке крови матери определяют антитела. Однако не у всех резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом, наблюдаются высокие титры анти-Rh-антител. Оценить тяжесть гемолитической болезни можно путем спектрофотометрии при 450 нм околоплодных вод, отражающей уровень билирубина: при высоких показателях (более 0,3 в 28 недель, более 0,2 в 30 недель, 0,1 – в 36 недель) плотности она тяжелая. Гемолитическая болезнь развивается примерно в 20-25 раз реже, чем встречается беременность с резуснесовместимостью. Даже при иммунизации резус-отрицательных мужчин Rh-эритроцитами у половины из них не появляются антитела.

Несовместимость между плодом и матерью по антигенам крови групп ABO в определенной степени предотвращает сенсибилизацию резусотрицательной матери, так как эритроциты плода, проникшие через плаценту, удаляются изоантителами.

Для профилактики резус-конфликта применяется внутривенный анти-Rh₀(D)-иммуноглобулин, который вводят женщине на 28 неделе беременности или амниоцентеза на 34-й неделе сразу после рождения Rh-новорожденного в дозе 1500 ед (300 мкг). Внутримышечный анти-Rh₀(D)-иммуноглобулин вводят по 300 мкг на 26-28-й неделе беременности или в течение 72 часов после родов, или при внематочной беременности. Эта доза способна нейтрализовать 15 мл крови плода. Его получают от рожающих резус-отрицательных женщин или после иммунизации мужчин (титр 1:256 - 1:8000).

Иногда гемолитическая болезнь возникает при вынашивании плода с группой крови A или B матерью с группой крови 0. К этим антигенам у матери появляются IgG-антитела, проходящие через плаценту и выявляемые у плода. Естественные групповые IgM-антитела не проникают через плаценту. В редких случаях возможна гемолитическая болезнь при несовместимости по другим антигенам эритроцитов.

Иммунопатология спонтанных абортов. Причины невынашивания и абортов различны: недостаточная иммуногенность плода (повышенная совместимость с матерью), инфекции, аллергические и аутоаллергические реакции, наличие рецессивных полуплетальных генов, сцепленных с HLA-генами, протективный врожденный или приобретенный иммунный ответ матери.

Врожденный иммунный ответ на антигены плода может развиваться за счет высокой активности ЕК, макрофагов и дендритных клеток В1 и Т γ δ-лимфоцитов, которая недостаточно блокируется в процессе развития беременности. Активность ЕК повышена у женщин со спонтанными абортами.

Приобретенный иммунитет матери к антигенам плода реализуется антителами и Т-киллерами в условиях отсутствия их супрессии.

При угрозе выкидыша выявляются антитела к антигенам плаценты и плода. Некоторые из них связываются с антигенами хориона. В сроки 8-12 недель при угрозе прерывания беременности отмечается повышение уровня IgA и обычно снижение IgG.

Цитокины и аборты. Инфекция, индуцирующая аборты, запускает этот процесс через каскад провоспалительных цитокинов, выделяемых плацентой.

Первым сигналом может быть ИЛ-1, который стимулирует продукцию простагландинов амнионом и децидуальной оболочкой; его уровень повышается особенно при преждевременных родах. Синергично с ИЛ-1 действует ФНО α . Уровень растворимого рецептора к ФНО α (sFNOR1) снижается в процессе развития беременности и резко увеличивается при абортах и преждевременных родах (ПР). Он связывается с ФНО α , образуя с ним комплекс. Уровень ИЛ-6 в амниотической жидкости повышается при остром воспалении плаценты и ПР. При срочных родах и абортах в амниотической жидкости повышен уровень ИЛ-8, индуцирующего хемотаксис лейкоцитов.

Ингибирующие цитокины при нормальной беременности подавляют активность провоспалительных. Антагонист рецептора к ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) связывается с ИЛ-1, блокирует его эффект, снижает вызванную им продукцию простагландина E $_2$, что может предотвращать ПР. Тромбоцитарный фактор роста – TGF β тормозит активность провоспалительных цитокинов, продукцию амнионом простагландинов в ответ на ИЛ-1 и ФНО α . Уровень его снижен у женщин с абортами.

Предродовое созревание шейки матки зависит от цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), которые индуцируют в ней метаболизм глюкозаминогликанов.

Поздние токсикозы (гестозы) беременных обусловлены иммунологическими механизмами. При *позднем гестозе (токсикозе)* беременных обнаружена сенсибилизация лейкоцитов беременных к антигенам плода и плодных оболочек. Помимо этого, невынашивание беременности может быть обусловлено целым рядом нарушений в системе «мать - плод»; слабой несовместимостью (см. выше); повышенной проницаемостью плаценты, повышенной реакцией матери на аллоантигены плода отцовского генотипа (в сочетании с реакцией на сперму) и др. Изучение нами ЦИК при поздних токсикозах беременности (методом осаждения раствором ПЭГ и ингибированием Fc γ -розеткообразования) показало, что они выявляются как при нормальной беременности, так и токсикозах. Однако при последних их находили постоянно и в большом количестве, что могло быть причиной иммунокомплексных поражений органов и тканей. Действительно, при преэклампсии в различных органах (печень, почки, сосуды, кожа) обнаружены отложения иммунных комплексов, которые могут стимулировать выделение из лейкоцитов цитокинов. После родов количество иммунных комплексов в сыворотке крови рожениц, перенесших токсикоз, было большим и они выявлялись дольше, чем в сыворотке крови здоровых родильниц. Это имеет прогностическое значение и указывает на возможность развития у женщин, перенесших поздний токсикоз, различной иммунопатологии. Выявлены антитела и Т-сенсибилизация к антигенам плода. У большинства беременных отмечается увеличение уровня IgA в сыворотке крови и снижение IgG, особенно при тяжелой нефропатии. По-видимому, часть IgA в виде иммунных комплексов может откладываться в почках, как это происходит при аутоаллергической IgA-нефропатии.

Антифосфолипидный синдром характеризуется тромбозами артерий и вен, а также целым рядом осложнений беременности: задержкой развития, гибелью плода и преэклампсией. Основную роль в его патогенезе играют IgG и/или IgM-антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипиновому антигену). Имеются также антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилнозитолу. Связывание этих антител с эндотелием, тромбоцитами вызывает выделение тромбоцитактивирующего фактора и тромбозы.

Волчаночный антикоагулянт выявляют менее чем у 1% беременных.

Для обнаружения антител к кардиолипиновому антигену используют твердофазный иммуноферментный анализ. Их обнаруживают у 2,2% беременных, титр низкий. Антитела к кардиолипиновому антигену связываются с фосфолипидами мембран эндотелиальных клеток, снижая синтез простаглицлина, а также с тромбоцитами, приводя к их агрегации с высвобождением тромбосана, что повышает риск тромбозов.

10-20% абортов на ранних сроках беременности обусловлены иммунными нарушениями. При двух и более самопроизвольных абортах в I триместре беременности, либо гибели плода во II или в III триместре беременности необходимо исключить антифосфолипидный синдром.

У 15-20% беременных с преэклампсией обнаруживаются антитела к кардиолипину. При внутриутробной задержке развития плода антитела к кардиолипину обнаруживают в 25% случаев.

Для лечения антифосфолипидного синдрома в настоящее время используют аспирин в малых дозах (80 мг/сут), гепарин в малых дозах, а также кортикостероиды.

Беременность, иммунодефициты и инфекции

Инфекционно-воспалительные заболевания у беременных, возникающие на фоне иммунодефицитов, всегда служат угрозой для плода. Высокоотоксичен для плода бактериальный ЛПС, а индуцированные им цитокины запускают аборт. Поэтому важно определение IgM-антител в сыворотке крови, в слизи сIgA-антител и выявление вирусов, бактерий, грибов или их антигенов. Параллельно определяют аутоантитела к фосфолипидам, кардиолипину и состояние показателей иммунного статуса.

Скрытое инфицирование плода от матери часто служит причиной его гибели. Наличие IgM, повышение уровня IgG и соответствующих антител в околоплодных водах может указывать на инфицирование плода. У выживших новорожденных отмечают вторичные ИД. Появление в крови антител против многих вирусов, бактерий и кандид наблюдается у 30-50% женщин в послеродовом периоде.

Во влагалище здоровых женщин много микроорганизмов. Однако их наличие не всегда указывает на инфекцию.

Часто встречаются: *Staphylococcus epidermidis**, *Enterococcus faecalis**, *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacteroides fragilis**, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Peptococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp.

Редко встречаются: *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus* spp.*, *Clostridium perfringens**, *Candida* spp.*, *Escherichia coli**, *Proteus* spp.*, *Klebsiella* spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces* spp. и *Mobiluncus* spp.

Отмечены (*) микробы, которые при иммунодефицитах чаще вызывают инфекции.

Группа патогенных микроорганизмов: *Pseudomonas* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Haemophilus aphrophilus*.

Антимикробная терапия во время беременности должна учитывать возможность токсического действия на плод. У беременных увеличен объем циркулирующей крови, почечный кровоток, и поэтому дозы препаратов увеличивают. Перед лечением выделяют чистую культуру и определяют чувствительность возбудителя к препаратам или подбирают их эмпирически.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, метронидазол) во время беременности и лактации противопоказаны.

Тетрациклины беременным противопоказаны. В III триместре беременности они могут вызвать жировую дистрофию печени и острый панкреатит и нарушать формирование костей и зубов у плода.

Вирусные инфекции – полиомиелит, гепатиты А и В, грипп у беременных протекают особенно тяжело. Повышен риск первичного заражения герпесом половых органов, цитомегаловирусной инфекцией и инфекционным мононуклеозом.

Бактериальные инфекции. У беременных повышен риск инфицирования брюшным тифом, гонореей, а также инфекциями, вызванными *Listeria monocytogenes* и *Streptococcus pneumoniae*; чаще встречается гематогенный туберкулез.

Амебиаз, лямблиоз и токсоплазмоз у беременных протекают в тяжелой форме.

Иммунодефицитные болезни женских половых органов. Причиной развития местных воспалительных процессов слизистой оболочки половых органов является дефицит местных или, реже, общих факторов иммунитета, что приводит к колонизации условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры, а в итоге к общей вариабельной *иммунодефицитной болезни*. Конкретные виды дефицитов иммунитета разнообразны: нарушение регенерации эпителия (на фоне дисгормональных процессов, авитаминозов, стрессов, аборт и др.), что снижает уровень эпителиальных дефензинов, секреторного компонента IgA; угнетение фагоцитарной и хемотаксической активности лейкоцитов, других факторов врожденного иммунитета, дисбаланс цитокинов и др.

Преобладают острые, подострые и хронические формы вагинитов, цервицитов, параметритов, цальвиоперитонитов, пиосальпинитов, вызванные стафилококковой или анаэробной инфекцией, резистентной к антибиотикотерапии. Вирусные инфекции (генитальный герпес, цитомегаловирус, Эпштейна-Барра, гриппа и др.), поражающие эпителий, служат основой развития дефицита фагоцитоза, лизоцима, сIgA и присоединения бактериальной инфекции (стафилококки, кишечная палочка и др.).

Уже при остром пельвиоперитоните уровень сIgA (по секреторному компоненту) в цервикальной слизи снижается (с $1,7 \pm 0,25$ г/л до $1,1 \pm 0,2$ г/л), тогда как количество IgA (выявляемое анти- α антисывороткой) даже увеличивается за счет экссудации из сосудов. Появляется и IgM (около 0,2 г/л в разные

фазы цикла), обычно отсутствующий в цервикальной слизи, возрастает и уровень IgG (экссудация из плазмы). Однако эти иммуноглобулины, не будучи секреторными легко расщепляются лейкоцитарными и бактериальными протеазами и не создают иммунитета. Поэтому гнойные инфекции, ассоциированные с условно-патогенной бактериальной и грибковой (кандиды) флорой, как правило, развиваются на фоне дефицита местных факторов иммунитета.

Увеличивается частота рецидивирующих воспалительно-инфекционных заболеваний слизистой оболочки влагалища и верхних отделов женских половых органов, вызываемых условно-патогенными бактериями и грибами. Нередко при этом отмечается персистенция различных вирусов, однако доминируют бактериальный вагиноз, урогенитальный и внутриматочный хламидиоз, микоплазменная инфекция и кандидозы. Развитие этих инфекций зависит от нарушений общего и местного иммунного статуса и микробиоценоза слизистой оболочки. У беременных такие процессы обостряются.

В связи с вирусными повреждениями клеток появляются (или повышается уровень) аутоантитела к антигенам яичников, труб, матки, которые служат дополнительным фактором хронизации воспаления. Титр антител к соответствующим антигенам соответствует локализации процесса. Гистаминсвязывающие свойства сыворотки крови у больных снижены, что указывает на высокую аутоаллергию и бактериальную аллергию.

Уровни цитокинов воспаления (ИЛ-1 β , ФНО α и др.) в крови и слизи имеют прогностическое значение.

Диагностика осуществляется по общим правилам (см. гл. 8). Анализируется состав микрофлоры, наличие антител, проводится оценка иммунного статуса, в том числе местных факторов иммунитета.

Лечение. При наличии инфекции показана антибактериальная и противовирусная терапия соответственно инфекту. Однако антибиототерапия нередко угнетает фагоцитоз, повышает аллергизацию организма, приводит к хронизации процесса. Поэтому предпочтительны антибиотики с иммуностимулирующими свойствами, местные антисептики, оказывающие десенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие, витамины и микроэлементы, усиливающие регенерацию эпителия, цитокины, подавляющие вирусы и оказывающие противовоспалительный эффект, кортикостероиды и антигистаминные, угнетающие аллергические реакции.

Для лечения инфекций используют эритромицин (суточная доза 2 г, курс 10 дней), но лучше ровамицин (суточная доза 9 млн. МЕ, курс 10 дней). для профилактики кандидоза назначают дифлюкан перорально 150 мг и местно гио-певарил (свечи вагинальные №6). Однако антибактериальные и антигрибковые средства, подавляя флору, не восстанавливают иммунитет, остаются дефекты лизоцима, секреторного IgA, подавление фагоцитоза, поэтому они малоэффективны.

Установлено, что добавление к этим средствам иммунокорректоров восстанавливает иммунный статус, ускоряет угасание воспаления, стимулирует регенерацию эпителия, восстанавливает местный иммунитет. Используют различные иммуномодуляторы: неовир вводят в/м по 250 мг через 48 час, курс 5 инъекций для стимуляции интерферонов, а также противохламидийного (внутриклеточного) иммунитета параллельно антибактериальной терапии. Одновременно восстанавливают микробиоценоз слизистых оболочек: энтерально назначают бифидумбактерин по 200 мл ежедневно натощак (курс 4 недели) и проводят интروагинальные инстилляции водного раствора лактобактерина (№10-15). Для предупреждения ресинфицирования необходимо лечение половых партнеров. Иммуностимуляция восстанавливает нарушенные показатели ИС, уровень sIgA, лизоцим, фагоцитоз, на что указывает стойкая ремиссия.

Показаны иммуностимулирующие препараты (ликопид, миелопид, полиоксидоний) и вакцины (стафилококковый анатоксин, рузам).

При воспалительных процессах половых органов ликопид усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез иммуноглобулинов, нормализует уровни субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, улучшают клиническое течение. Так как нередко нарушается интерфероновый статус, особенно при наличии вирусных инфекций, назначают препараты интерферонов. Например, апробирован виферон-1 и -2 в виде мазей и ректальных свечей, содержащий $\alpha_2\beta$ интерферон, токоферол ацетат и аскорбиновую кислоту. Препарат обладает противовирусной иммуномодулирующей активностью, нормализующей в итоге биоценоз влагалища. При генитальном герпесе назначают виферон-2 (500 тыс. МЕ интерферона) по 1 свече через 12 час. курс 20 свечей, затем по 1 свече 2 раза в неделю, №20. Мазь на область высыпаний наносят 4-5 раз в сутки до окончания рецидива.

«Кипферон, суппозитории» представляют собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата, интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и кондитерского жира (или масла какао), парафина, эмульгатора, используемых в качестве наполнителей. Комплексный иммуноглобулиновый препарат – КИП – содержит иммуноглобулины классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки крови человека. В одном суппозитории содержится не менее 500000 МЕ интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата. Применяют при лечении урогенитального хламидиоза у женщин, в том числе с проявлениями дисбактериоза влагалища, вульвовагинита, цервицита шейки матки, эрозии шейки матки.

Полезны физиотерапевтические средства с иммуностимулирующим эффектом (УЗ, КВЧ и др.), адаптогены, биостимуляторы. Так как нарушается местный биоценоз, необходима заместительная бактериотерапия препаратами лактобацилл (см гл. 9).

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Назовите правильный ответ (ответы в конце раздела)

1. Центральные органы системы иммунитета

1. Лимфоузлы
2. Селезенка
3. Миндалины
4. Красный костный мозг
5. Пейерова бляшка

2. Видовой иммунитет

1. Возникает после перенесенного инфекционного заболевания
2. Образуется после вакцинации
3. После введения иммуноглобулинов
4. Формируется в процессе эмбриогенеза
5. Обусловлен особенностями метаболизма данного вида

3. Орган дифференцировки Т-лимфоцитов

1. Лимфоузлы
2. Селезенка
3. Печень
4. Тимус
5. Миндалины

4. Факторы взаимодействия клеток системы иммунитета

1. Антитела
2. Тромбоциты
3. Тимозины
4. Интерлейкины
5. Лектины

5. Клетки, участвующие в фагоцитозе

1. Эритроциты
2. Т-лимфоциты
3. Нейтрофилы
4. В-лимфоциты
5. Базофилы

6. Факторы неспецифического иммунитета организма.

1. Дефензины
2. Лизоцим
3. Комплемент
4. СРБ
5. Все перечисленные

7. Антитела, характерные для первичного иммунного ответа

1. IgE
2. IgD
3. IgA
4. IgM
5. IgG

8. Антитела, преобладающие при вторичном иммунном ответе

1. IgE
2. IgD
3. IgA
4. IgM
5. IgG

9. Иммуноглобулины, характерные для аллергических реакций немедленного типа

1. IgA
2. IgM
3. IgG
4. IgE
5. IgD

10. Маркер Т-хелперов

1. CD 1
2. CD 2
3. CD 4
4. CD 8
5. CD 5

11. Маркер Т-цитотоксических лимфоцитов

1. CD 1
2. CD 2
3. CD 4
4. CD 8
5. CD 5

12. Маркер В-лимфоцитов

1. CD 1
2. CD 2
3. CD 4
4. CD 8
5. CD 5
6. CD 72

13. Неинфекционный вид иммунитета

1. Противоопухолевый
2. Антибактериальный
3. Антивирусный
4. Антигрибковый
5. Антипаразитарный

14. Противоиnфекционный вид иммунитета:

1. Аутоиммунитет
2. Антибактериальный
3. Трансплантационный
4. Противоопухолевый
5. Репродуктивный

15. Индуктор аллергических реакций замедленного типа

1. В-лимфоциты
2. Иммуноглобулины E
3. Комплемент
4. Т-лимфоциты
5. Иммунные комплексы

16. Свойство гаптена

1. Высокая молекулярная масса
2. Иммуногенность
3. Низкая молекулярная масса
4. Токсичность
5. Белковая природа

17. Полноценный антиген

1. Высокмолекулярный белок
2. Углеводы
3. Низкомолекулярные соединения
4. Минеральные соли
5. Липиды

18. Неинфекционные антигены

1. О-антигены
2. АВ-антигены
3. Н-антигены
4. К-антигены
5. Vi-антигены

19. Антигены бактерий

1. HLA
2. CD
3. АВ
4. К
5. Rh

20. Структура антигена

1. Fab-фрагмент

2. «Шарнир»
 3. Fc-фрагмент
 4. Адгезин
 5. Эпитоп
- 21. Структура активного центра иммуноглобулинов**
1. V-фрагмент легких цепей
 2. С-фрагмент тяжелых цепей
 3. Эпитоп
 4. Fc-фрагмент
 5. Шарнир
- 22. Вид иммунитета, который вырабатывается после введения анатоксина**
1. Естественный активный
 2. Естественный пассивный
 3. Нестерильный
 4. Антитоксический
 5. Искусственный пассивный
- 23. Антитела, усиливающие фагоцитоз**
1. Цитотоксические
 2. Моноклональные
 3. Опсонины
 4. Гемолизины
 5. Антитоксины
- 24. Препарат для создания искусственного активного иммунитета**
1. Гамма-глобулин
 2. Интерферон
 3. Вакцина
 4. Интерлейкин
 5. Антитоксическая сыворотка
- 25. Цель применения антитоксических сывороток**
1. Стимуляция Т-клеточного иммунитета
 2. Создание естественного пассивного иммунитета
 3. Создание естественного активного иммунитета
 4. Создание искусственного активного иммунитета
 5. Создание искусственного пассивного иммунитета
- 26. Цель применения вакцин**
1. Создание естественного пассивного иммунитета
 2. Иммунопрофилактика, создание искусственного активного иммунитета
 3. Создание естественного активного иммунитета
 4. Создание искусственного пассивного иммунитета
 5. Диагностика инфекционных заболеваний
- 27. Классический путь активации комплемента запускается**
1. С3–С9
 2. Полисахаридом
 3. Комплексом антиген-антитело
 4. Токсином
 5. ДНК
- 28. Реакция для определения вида микроба**
1. Бласттрансформации
 2. Реакция нейтрализации
 3. Реакция агглютинации
 4. Реакция преципитации
 5. Реакция гемолиза
- 29. Реакция, в которой участвует комплемент**
1. РПГА
 2. РСК
 3. РА
 4. ИФА
 5. РАСТ
- 30. Реакция, в которой применяется эритроцитарный диагностикум**
1. Реакция преципитации
 2. РПГА
 3. ИФА
 4. Реакция флуклюляции

5. РСК

31. Ингредиент для ИФА

1. Диагностикум
2. Комплемент
3. Антиглобулиновая сыворотка, меченная флюорохромом
4. Антиглобулиновая сыворотка, меченная изотопом
5. Антиглобулиновая сыворотка, меченная ферментом

32. Ингредиент для РИФ

1. Диагностикум
2. Комплемент
3. Антиглобулиновая сыворотка, меченная флюорохромом
4. Антиглобулиновая сыворотка, меченная изотопом
5. Антиглобулиновая сыворотка, меченная ферментом

33. Какая из систем иммунитета является специфической?

1. В-система
2. Система мононуклеарных фагоцитов
3. Система гранулоцитов
4. Естественные киллеры
5. Система тромбоцитов

34. Как приобретается естественный активный иммунитет?

1. Через молоко матери
2. После перенесенного инфекционного заболевания
3. Через плаценту от матери к плоду.
4. После вакцинации
5. После введения иммуноглобулинов

35. Как приобретается естественный пассивный иммунитет?

1. После перенесенного инфекционного заболевания
2. После вакцинации
3. После введения иммуноглобулинов
4. От матери к плоду через плаценту
5. После введения интерферона

36. Как приобретается искусственный активный иммунитет?

1. После перенесенного инфекционного заболевания
2. После вакцинации
3. После введения иммуноглобулинов
4. От матери к плоду через плаценту
5. После переливания крови

37. Как приобретается искусственный пассивный иммунитет?

1. После перенесенного инфекционного заболевания
2. После вакцинации
3. После введения антител (антисывороток)
4. От матери к плоду через плаценту
5. После введения анатоксина

38. Что используется для профилактики туберкулеза?

1. АКДС
2. Туберкулин
3. Тулярин
4. БЦЖ
5. Проба Манту

39. Какой препарат используют для профилактики дифтерии?

1. Туберкулин
2. Живая вакцина
3. Убитая вакцина
4. АКДС
5. Антитоксическая сыворотка

40. Какой препарат используют для лечения столбняка?

1. БЦЖ
2. Тетаноспазмин
3. Тетанолизин
4. Антитоксическая сыворотка
5. Моноклональные антитела

41. Пути передачи ВИЧ-инфекции?

1. Алиментарный

2. Половой
 3. Фекально-оральный
 4. Воздушно-капельный
 5. Трансмиссивный
- 42. Какие клетки преимущественно поражает ВИЧ.**
1. Т-хелперы (CD4)
 2. Т-супрессоры (CD8)
 3. В-лимфоциты (CD19-22)
 4. Эритроциты
 5. Гранулоциты (CD14, CD18)
- 43. Какой метод используют для диагностики СПИДа?**
1. Бактериологический
 2. Серологический
 3. Световая микроскопия
 4. Кожно-аллергическая проба
 5. Все перечисленные
- 44. Какие препараты используют для профилактики бешенства?**
1. Антирабическая вакцина
 2. АКДС
 3. Человеческий интерферон лейкоцитарный
 4. Антилимфоцитарный иммуноглобулин
 5. Иммуноглобулин нормальный человеческий
- 45. Факторы вирулентности бактерий**
1. Хромосома
 2. Споры
 3. Нуклеопротеид
 4. Экзотоксины
 5. ДНК
- 46. Естественные киллеры**
1. Клетки памяти
 2. В-лимфоциты
 3. Естественные цитотоксические лимфоциты
 4. Активированные Т-лимфоциты
 5. Фагоцитирующие моноциты
- 47. Классы иммуноглобулинов различаются по:**
1. Легким цепям каппа
 2. Fab-фрагментам
 3. Шарнирным участкам
 4. Активным центрам
 5. Тяжелым цепям
- 48. Т-хелперы 1 типа образуют**
1. ИЛ-4
 2. ИЛ-2
 3. ИЛ-5
 4. IgD
 5. IgA
- 49. Макрофаги выделяют:**
1. ИЛ-1
 2. ИЛ-2
 3. IgM
 4. IgE
 5. Агглютинины
- 50. Бактерицидные факторы**
1. Интерферон альфа
 2. Интерлейкин 5
 3. IgA
 4. Активированный кислород
 5. IgE
- 51. Т-хелперы 2 выделяют**
1. Лизоцим
 2. IgA₁
 3. ИЛ-4
 4. СРБ

5. Интерферон гамма
- 52. Молекулы HLA II класса**
 1. Представляют длинный пептид Т-хелперам
 2. Представляют короткий пептид Т-киллерам
 3. Обеспечивают фагоцитоз
 4. Обеспечивают взаимодействие Т-хелперов и Т-супрессоров
 5. Все перечисленное
- 53. Молекулы HLA I и II класса**
 1. Служат аутоантигенами
 2. Являются аллоантигенами
 3. Служат медиаторами ПЧНТ
 4. Гаптены
 5. Являются ксеноантигенами
- 54. Аллогенные антигены (или изоантигены) это:**
 1. Антигены микобактерий
 2. Антигены клеток, отличающихся у индивидов данного вида
 3. Антигены, отличающиеся в клетках разных видов
 4. Антигены синтетических веществ и предметов
 5. Молекулы, определяющие органоу специфичность
- 55. Интерлейкин 1 это:**
 1. Пироген
 2. Фактор роста тромбоцитов
 3. Медиатор ПЧЗТ
 4. Цитотоксин
 5. Ингибитор комплемента
- 56. Молекулы HLA I класса**
 1. Представляют короткий пептид CD8 Т-лимфоцитам
 2. Обеспечивают антигенную мимикрию
 3. Служат для связывания липидов
 4. Активируют комплемент
 5. Все перечисленное
- 57. Генетическая расприкция иммунного ответа это:**
 1. Усиление иммунитета генами АВ0 групп крови
 2. Ограничение взаимодействия Т-клеток только с пептидами, представленными аутологичными HLA-молекулами
 3. Ограничение активности HLA генов на макрофагах
 4. Развитие иммунного ответа только на аллогенные антигены
 5. Угнетение иммунного ответа из-за антигенной мимикрии
- 58. У человека на эритроцитах одновременно имеются только:**
 1. α антитела и А антигены
 2. β антитела и В антигены
 3. $\alpha\beta$ антитела и АВ антигены
 4. $\alpha\beta$ антитела и А антигены
 5. АВ антигены
- 59. Экзотоксины бактерий нейтрализуются**
 1. Антителами
 2. Белком А
 3. Цитотоксинами
 4. Перекисью водорода
- 60. Внутриклеточные бактерии разрушают**
 1. Активированные макрофаги
 2. Нейтрофилы
 3. Естественные киллеры
 4. Антитела
- 61. Интерфероны**
 1. Лизируют вирусы
 2. Индуцируют в клетках ферменты, разрушающие вирус
 3. Ингибируют деление бактерий
 4. Усиливают фагоцитоз вирусов
 5. Усиливают образование перекиси
- 62. Противовирусный иммунитет осуществляют**
 1. ЕК
 2. Т-киллеры

3. Антитела
 4. Интерфероны
 5. Все перечисленные
- 63. Противовирусные Т-киллеры**
1. Разрушают клетку, зараженную вирусом
 2. Лизируют вирионы
 3. Выделяют ИЛ-2, повреждающий вирус
 4. Нейтрализуют вирус CD4-адгезином
 5. Все перечисленное
- 64. Вирусы не могут:**
1. Подавлять иммунный ответ
 2. Стимулировать синтез антител
 3. Угнетать фагоцитоз
 4. Индуцировать аутоиммунные реакции
 5. Переносить ПЧЗТ
- 65. Антигены грибов вызывают**
1. Аллергические реакции
 2. Инфекции
 3. Перекрестный иммунитет к паразитам
 4. Искусственный пассивный иммунитет к грибам
 5. Пожизненный противогрибковый иммунитет
- 66. Для иммунодефицитов характерно**
1. Наличие рецидивов бактериальной инфекции
 2. Сниженный уровень иммуноглобулинов
 3. Угнетение фагоцитоза
 4. Уменьшение количества Т-хелперов
 5. Все перечисленное
- 67. Для Т-клеточных дефицитов характерно**
1. Отсутствие иммуноглобулинов
 2. Отсутствие комплемента
 3. Наличие вирусных инфекций
 4. Угнетение фагоцитоза
 5. Все перечисленное
- 68. При В-клеточных дефицитах наблюдается**
1. Снижение уровня иммуноглобулинов
 2. Отсутствие Т-супрессоров
 3. Активация фагоцитоза
 4. Увеличение уровня всех интерлейкинов
 5. Отсутствие HLA-антигенов
- 69. Синдром Ди-Джорджи сопровождается:**
1. Аплазией тимуса
 2. Гипоплазией селезенки
 3. Недоразвитием конечностей
 4. Отсутствием макрофагов
 5. Гиперплазией миндалин
- 70. Вторичные иммунодефициты вызывают**
1. Вирусы
 2. Операции и наркоз
 3. Тяжелая физическая нагрузка
 4. Лечение цитостатиками и радиацией
 5. Все перечисленное
- 71. Для агаммаглобулинемии Брутона характерны:**
1. Вирусные инфекции у девочек
 2. Бактериальные инфекции у мальчиков
 3. Отсутствие Т-лимфоцитов
 4. Гипокомplementемия
 5. Все перечисленное
- 72. При дефицитах фагоцитов наблюдается**
1. Угнетение переваривания бактерий
 2. Угнетение переваривания вирусов
 3. Отсутствие ИЛ-1
 4. Отсутствие Т-хелперов
 5. Все перечисленное

73. Иммунологическая толерантность это:

1. Неотвечаемость системы иммунитета на антиген
2. Угнетение фагоцитоза бактерий
3. Подавление синтеза IgA-антител
4. Наличие высокой активности ЕК
5. Все перечисленное

74. Трансплантационный иммунитет это:

1. Реакция на АВ антигены
2. Иммунная реакция на HLA-антигены
3. Невосприимчивость к аутотрансплантату
4. Высокий уровень антител к HLA-антигенам
5. Все перечисленное

75. Аллергия:

1. Специфическая повышенная иммунная вторичная реакция на антиген-аллерген
2. Повышенная реакция на HLA-антигены
3. Реакция, усиленная адъювантом
4. Иммунная реакция на воздействие нескольких антигенов и аллергенов
5. Все перечисленное

76. Немедленные аллергические реакции развиваются:

1. Через 30 мин после попадания в организм аллергена
2. Через 1 сутки после попадания в организм аллергена
3. Через сутки после укуса пчелы
4. Через 2-ое суток после инъекции лекарств
5. Любое время

77. Аллергические реакции I типа (IgE-зависимые) развиваются при взаимодействии аллергена с:

1. IgE-антителами, связанными базофилами
2. IgE-антителами, циркулирующими в крови
3. Комплексами IgE-антител и комплемента
4. Fcε-фрагментами IgE-антител
5. Всеми перечисленными

78. При аллергических IgE-зависимых реакциях выделяются:

1. Антитела
2. Гистамин
3. ИЛ-2
4. CD4
5. Все перечисленное

79. Анафилактические реакции это взаимодействие:

1. Т-лимфоцитов с антигенами
2. Макрофагов с бактериями
3. IgE-антител, связанных с базофилами, и аллергена
4. IgM-антител и антигенов
5. Все перечисленное

80. IgE-антитела к аллергену имеют специфические

1. Fc-фрагменты
2. Fab-фрагменты
3. Шарнирные участки
4. C-домены
5. Все перечисленное

81. IgE-антитела связываются с базофилами

1. Fab-фрагментами
2. Fcε-фрагментами
3. Fcγ-фрагментами
4. Fcμ-фрагментами
5. Всеми перечисленными

82. Цитотоксические аллергические реакции возникают при взаимодействии:

1. IgE-антител и антигена на клетках
2. IgG антител с клеточно связанным антигеном и комплементом
3. IgG антител и растворимым антигеном
4. IgG антител и токсинов
5. IgM антител с комплементом

83. Иммунокомплексные реакции характеризуются

1. Образованием комплекса IgE-антител и антигена
2. Образованием комплекса IgG-антитела + антиген + комплемент

3. Образованием комплекса В-лимфоцит + антиген
 4. Образованием комплекса макрофаг + антиген
 5. Все перечисленное
- 84. Повышенная чувствительность замедленного типа развивается через**
1. Через 15 мин
 2. Через 2 часа
 3. Через 6 часов
 4. Через 48 часов
 5. Любое из перечисленного
- 85. Псевдоаллергические реакции это:**
1. Пестецифическая повышенная медиаторная реакция на любой агент
 2. Реакция на любой комплекс «антиген-антитело»
 3. Индукция антигеном тяжелых реакций
 4. Реакция на стрессовые факторы
 5. Все перечисленное
- 86. Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания характеризуются наличием:**
1. Иммунной реакции на аутологичные молекулы
 2. Антител против аутоантигенов
 3. Иммуных Т-лимфоцитов против аутологичных антигенов
 4. Иммуных комплексов «аутоантиген-аутоантитело»
 5. Все перечисленное
- 87. Оценка иммунного статуса это:**
1. Определение количества и функций Т-лимфоцитов
 2. Определение количества и функций В-лимфоцитов
 3. Определение количества и функций гранулоцитов
 4. Определение количества и функций иммуноглобулинов
 5. Определение совокупности всех показателей системы иммунитета
- 88. В норме в крови человека имеется:**
1. 60% Т-лимфоцитов
 2. 20% Т-лимфоцитов
 3. 89% Т-лимфоцитов
 4. 15% Т-лимфоцитов
 5. Любое из перечисленного
- 89. В норме в сыворотке крови человека может быть:**
1. 25 г/л всех иммуноглобулинов
 2. 12 г/л всех иммуноглобулинов
 3. 6 г/л всех иммуноглобулинов
 4. 3 г/л всех иммуноглобулинов
 5. Любое из перечисленного
- 90. «Процессинг» антигена это:**
1. Обработка его пептидов определенного размера в антигенпредставляющих клетках
 2. Его перенос от Т- к В-лимфоцитам
 3. Его присоединение к CD4 и CD8 молекулам
 4. Его расщепление до аминокислот
 5. Все перечисленное
- 91. Дендритные клетки:**
1. Связывают антиген и представляют в лимфоузлах Т-лимфоцитам
 2. Переносят антиген макрофагам в селезенке
 3. Размножаются под влиянием антигенов
 4. Ингибируют иммунный ответ, выделяя цитокины
 5. Все перечисленное
- 92. Факторами неспецифической защиты организма являются:**
1. Система комплемента
 2. Интерферон
 3. Лизоцим
 4. Все перечисленные
 5. Ни один из перечисленных
- 93. Основные функции макрофагов включают:**
1. Участие в фагоцитозе
 2. Синтез компонентов комплемента
 3. Участие в представлении антигена
 4. Все перечисленные
 5. Ни одну из перечисленных

94. Иммуноглобулины синтезируются и секретируются:

1. Т-лимфоцитами
2. Пейтрофилами
3. Плазматическими клетками
4. Макрофагами
5. Всеми перечисленными клетками

95. Комплемент способен присоединять:

1. IgM и IgG
2. IgA
3. IgD
4. IgE

Д. ни один из перечисленных иммуноглобулинов

96. Через плацентарный барьер способен проходить:

1. IgM
2. IgG
3. IgA
4. IgD
5. Ни один из перечисленных

97. IgG способны:

1. Связывать комплемент
2. Связывать токсины
3. Проходить через плаценту
4. Участвовать в противоифекционной защите
5. Все перечисленное верно

98. IgM участвуют в:

1. Первичном иммунном ответе
2. Связывании комплемента
3. Нейтрализации бактерий
4. Все перечисленное верно
5. Все перечисленное неверно

99. Секреторный IgA защищает:

1. Кожу
2. Слизистые оболочки
3. Связывает комплемент
4. Нейтрализует паразитов
5. Все перечисленное верно

100. IgE участвуют в:

1. Нейтрализации бактерий
2. Связывании комплемента
3. Аллергических реакциях
4. Первичном иммунном ответе
5. Всем перечисленным

101. Вирус иммунодефицита человека поражает:

1. Нейтрофилы
2. Тромбоциты
3. Т-хелперы
4. Эритроциты
5. Ни одну из перечисленных клеток

102. Ребенок первых недель жизни защищен антителами:

1. IgG
2. IgM
3. IgA
4. IgD
5. Всех перечисленных

103. Секреторный IgA синтезируется плазматическими клетками:

1. Лимфатических узлов
2. Селезенки
3. Слизистых оболочек
4. Костного мозга
5. Всех перечисленных органов

104. Плазматические клетки образуются из:

1. В-лимфоцитов
2. Т-лимфоцитов

3. Макрофагов
 4. Фибробластов
 5. Любой из перечисленных клеток
- 105. Дефицит иммуноглобулинов наблюдается при:**
1. Агаммаглобулинемии
 2. Дефиците Т-лимфоцитов
 3. Недостаточности фагоцитов
 4. Всех перечисленных заболеваний
 5. Ни при одном из перечисленных заболеваний
- 106. Увеличение IgG в крови характерно для:**
1. Агаммаглобулинемии
 2. Стимуляции фагоцитоза
 3. Первичного иммунного ответа
 4. Вторичного иммунного ответа
 5. Ни для одного из перечисленных состояний
- 107. Увеличение IgM в крови отмечается при:**
1. Первичном иммунном ответе
 2. Активации макрофагов
 3. Синдроме Ди-Джорджи
 4. Активации комплемента
 5. Всех перечисленных состояниях
- 108. Группу крови по стандартным сывороткам нельзя определить:**
1. Взрослому мужчине
 2. Юноше
 3. Подростку
 4. Поворожденному
 5. Беременной женщине
- 109. Принцип прямой пробы Кумбса заключается в выявлении:**
1. Циркулирующих в крови антител
 2. Фиксированных на эритроцитах антител
 3. Антител, фиксированных на лейкоцитах
 4. Противовирусных антител
 5. Все ответы неправильные
- 110. Непрямой пробой Кумбса можно выявить:**
1. Неполные антиэритроцитарные антитела в крови
 2. Фиксированные на эритроцитах антитела
 3. Антилейкоцитарные антитела
 4. Противобактериальные антитела
 5. Гемолизины
- 111. Агглютинация эритроцитов сывороткой крови наблюдается при:**
1. Наличии полных антиэритроцитарных антител
 2. Активации комплемента
 3. Высоком титре антибактериальных антител
 4. Высокой агглютинабельности эритроцитов
 5. Всех перечисленных факторах
- 112. Для системы комплемента характерно следующее:**
1. Комплемент состоит более чем из двадцати иммунологически разных белков
 2. Компоненты комплемента синтезируются в печени
 3. Классическая активация обеспечивается комплексом антиген – антитело
 4. Активированный комплемент способен лизировать вирусы и бактерии
 5. Все перечисленное верно
- 113. Количественные методы оценки Т-звена иммунитета:**
1. Тест агглютинации
 2. Анти-CD3 антитела, меченные флюорохромом
 3. Лизоцим
 4. М-РОК
 5. РБТЛ на ФГА
- 114. Методы оценки поглотительной функции фагоцитов:**
1. ЕАС-РОК
 2. Фагоцитарные показатели с взвесью бактерий
 3. РБТЛ на ФГА
 4. Е-РОК

115. Методы оценки метаболической активности нейтрофилов:

1. Кожные пробы
2. Лизоцим
3. РБТЛ на ЛПС
4. НСТ-тест
5. Все перечисленные

116. Киллерные клетки:

1. НК-клетки
2. Тучные клетки
3. Эритроциты
4. Тромбоциты

117. Принципы лечения аллергических заболеваний:

1. Устранение аллергена из организма
2. Использование средств, неспецифически подавляющих иммунные реакции
3. Иммуносупрессорная терапия
4. Специфическая иммунотерапия
5. Все перечисленное верно

118. Центральные органы Т-звена иммунитета:

1. Тимус
2. Миндалины
3. Селезенка
4. Лимфатические узлы
5. Аппендикс

119. Центральный орган В-звена иммунитета:

1. Тимус
2. Костный мозг
3. Селезенка
4. Лимфатические узлы
5. Аппендикс

120. Органы мукозального иммунитета:

1. Миндалины
2. Аппендикс
3. Солитарные фолликулы кишечника
4. Пейеровы бляшки
5. Все перечисленное верно

121. Периферические органы иммунной системы:

1. Селезенка
2. Лимфатические узлы
3. Периферическая кровь
4. Миндалины
5. Все перечисленное верно

122. К системе мононуклеарных фагоцитов относятся:

1. Макрофаги
2. Нейтрофилы
3. Эритроциты
4. Тромбоциты
5. Лимфоциты

123. Для оценки иммунного статуса определяют:

1. Количество и функциональная активность Т-клеток
2. Количество и функциональная активность В-клеток
3. Количество и функциональная активность фагоцитов
4. Состояние системы неспецифической резистентности
5. Все перечисленное верно

124. Величины иммунных показателей зависят от:

1. Возраста обследуемых
2. Циркадных биологических ритмов
3. Применяемого лечения
4. Вида и тяжести болезни
5. Все перечисленное верно

125. Т-клетки:

1. Имеют $\alpha\beta$ цепи или $\gamma\delta$ цепи
2. Связывают антиген-пептид в комплексе с МНС-I или II класса
3. Дифференцируются в тимусе

4. Состоят из субпопуляций - T_0 , T_x , T_c
 5. Все перечисленное верно
- 126. Рецептор В (BCR) включает:**
1. Мембранный IgM
 2. Вспомогательные пептиды $Ig\alpha$ и $Ig\beta$
 3. «Узнает» антиген
 4. Активирует или вызывает апоптоз В-лимфоцита
 5. Все перечисленное
- 127. Дендритные клетки:**
1. Связывают антиген
 2. Представляют антиген Т-лимфоцитам
 3. Выделяют цитокины
 4. Мигрируют в лимфоузлы
 5. Все перечисленное верно
- 128. HLA-молекулы:**
1. Вызывают реакцию отторжения аллотрансплантатов
 2. Определяют предрасположенность к заболеваниям
 3. Распознают и связывают пептиды-антигены
 4. Взаимодействуют с ТКР-рецепторами
 5. Ничего из перечисленного
 6. Все перечисленное верно
- 129. HLA-система включает молекулы:**
1. IgM, IgG
 2. HLA-A, B, C
 3. $Ig\alpha$ и $Ig\beta$
 4. CD3-CD8
 5. ФНО α
- 130. HLA-молекулы II класса это:**
1. HLA-B
 2. HLA-DR, DP, DQ
 3. HLA-M
 4. HLA-C
 5. Все перечисленные
- 131. Аллотрансплантация это:**
1. Пересадка ткани от животного – человеку
 2. Пересадка человеку искусственного органа
 3. Пересадка ткани от человека – человеку
 4. Пересадка участка собственной кожи
 5. Ничего из перечисленного
- 132. Отторжение органа, пересаженного от донора, зависит от:**
1. Различий IgG
 2. Отличий по ИЛ-1
 3. Отличий по CD4
 4. Отличий по HLA-DR антигенам
 5. Всего перечисленного
- 133. Опухоль отличается от нормальной ткани по:**
1. Групповым антигенам
 2. HLA-антигенам
 3. Опухольеспецифическим антигенам
 4. Вирусным антигенам
 5. Всем перечисленным
- 134. Реаранжировка (перестройка) генов В-лимфоцитов обеспечивает:**
1. Разнообразие рецепторов для антигенов на клетке
 2. Взаимодействие с макрофагами
 3. Элиминацию антигенов
 4. Стимуляцию иммунитета
 5. Все перечисленное
- 135. На В-лимфоцитах имеются рецепторы:**
1. IgM
 2. Секреторного IgA
 3. CD3
 4. ТКР
 5. Ничего из перечисленного

- 136. Аутоиммунные заболевания возникают из-за:**
1. Утраты ауто толерантности
 2. Появления «запрещенных клонов» лимфоцитов
 3. Поступления в кровь антигенов «забарьерных органов»
 4. Антигенной мимикрии
 5. Генетической предрасположенности
 6. Всего перечисленного
- 137. Назвать основные, наиболее распространенные доказательства ВИЧ-инфекции:**
1. Выявление антител к антигенам ВИЧ-вируса в ИФА
 2. Реакция нейтрализации вируса
 3. Выявление антител к трем антигенам ВИЧ-вируса в иммуноблоттинге
 4. Метод заражения животных
- 138. На изменение уровня какого иммуноглобулина указывает увеличение или снижение величины гамма-глобулиновой фракции крови?**
1. IgA
 2. IgG
 3. IgM
 4. IgE
- 139. Какие цитокины вызывают лихорадку?**
1. Интерлейкин-1
 2. Интерлейкин-2
 3. Интерлейкин-4
 4. Интерлейкин-3
- 140. Какой иммунодефицит характерен для вирусной инфекции?**
1. В-системы
 2. Комплекмента
 3. Система гранулоцитов - макрофагов - моноцитов
 4. Т-системы
 5. Все системы иммунитета
- 141. Какие процессы определяют антигены - HLA системы?**
1. Отторжение аллотрансплантатов
 2. Аутоиммунные болезни
 3. Аллергию
 4. Распознавание антигенов
 5. Все перечисленные
- 142. Каким из первичных иммунодефицитов болеют исключительно мальчики (заболевание сцеплено с X-хромосомой)**
1. Синдром Луи-Бар
 2. Агаммаглобулинемия
 3. Синдром Незелофа
 4. Синдром Вискотта - Олдрича
- 143. Наследственный ангионевротический отек характеризуется**
1. Дефицитом C1 ингибитора комплекмента
 2. Недостаточностью Ig A
 3. Повышением уровня Ig G
 4. Отсутствием аденозиндезаминазы
- 144. Какое из врожденных иммунодефицитных заболеваний сочетается с вторичным альбигинизмом?**
1. Агаммаглобулинемия
 2. Хроническая гранулематозная болезнь
 3. Синдром Вискотта-Олдрича
 4. Синдром Чедиака - Хигаси
 5. Синдром Луи- Бар
- 145. Иммунодиагностика каких заболеваний осуществляется по определению антител к клеточным рецепторам?**
1. Тиреотоксикоз
 2. Синдром Шегрена
 3. Болезнь Паркинсона
 4. Ревматоидный артрит
 5. Синдром Гудпасчера
- 146. К какому виду иммунотерапии относятся вакцинации?**
1. Активная специфическая стимулирующая
 2. Активная адаптивная

3. Пассивная заместительная
 4. Активная неспецифическая активизирующая
 5. Активная заместительная
- 147. Какие витамины обладают иммуностимулирующим эффектом на фагоцитоз?**
 1. Вит. С
 2. Вит. В1
 3. Вит. В12
 4. Вит. РР
- 148. Что является абсолютным противопоказанием к активной вакцинации?**
 1. Иммунодефицит
 2. Аллергические заболевания
 3. Сахарный диабет
 4. Бронхиальная астма
 5. Врожденный порок сердца
- 149. Какие из перечисленных микроэлементов обладают иммуностимулирующим эффектом?**
 1. Медь
 2. Цинк
 3. Литий
 4. Сера
 5. Все перечисленные
- 150. Какие клеточные формы хронического лимфолейкоза чаще встречаются?**
 1. Т-клеточные
 2. Тромбоцитарные
 3. Гранулоцитарные
 4. Моноцитарные
 5. В-клеточные
- 151. В какой системе иммунитета могут быть иммунодефициты?**
 1. Т-система
 2. В-система
 3. Комплемент
 4. Марофаки-моноциты-гранулоциты
 5. Во всех перечисленных
- 152. Какими свойствами обладают интерфероны?**
 1. Лизируют бактерии
 2. Усиливают эритропоэз
 3. Обладают иммуномодулирующими свойствами
 4. Подавляют репликацию вирусов
- 153. Иммуномодуляторы, стимулирующие преимущественно Т-звено иммунитета:**
 1. Миелопид
 2. Тактивин
 3. Тималин
 4. Интерлейкин-3
- 154. При обследовании у женщины с гастритом 30 лет выявлено полное отсутствие IgA в сыворотке крови. Предположите, с чем это связано:**
 1. Лекарственная аллергия
 2. Коллагеноз
 3. Селективный иммунодефицит синтеза IgA первичного генеза
 4. Приобретенный дефицит IgA вследствие гастрита
- 155. Роль Т-хелперов 2 типа**
 1. Индукция синтеза Ig E и аллергии
 2. Противоопухолевый иммунитет
 3. Выработка интерлейкинов 4,5,10
 4. Противовирусный иммунитет
 5. Все перечисленное
- 156. Укажите признаки недавней индукции первичного иммунного ответа**
 1. Усиленная выработка антител на повторное введение антигена
 2. Высокий уровень антител класса Ig G
 3. Активация ЕК
 4. Наличие антител класса Ig M
 5. Все перечисленное
- 157. Укажите признаки вторичного иммунного ответа:**
 1. Высокий уровень антител класса Ig G
 2. Низкий уровень Ig D

3. Повышенный уровень Ig G
 4. Высокий уровень иммуноглобулинов класса M
 5. Все перечисленное
- 158. Наличие рецидивирующей бактериальной инфекции указывает на дефицит :**
1. Комплекмента
 2. Фагоцитов
 3. Антител
 4. Иммуноглобулинов
 5. Всего перечисленного
- 159. Наличие рецидивирующей вирусной инфекции указывает на дефицит:**
1. Интерферона
 2. Фагоцитоза
 3. Антител
 4. Лизоцима
 5. Т-клеточных функций
- 160. Какие показатели определяют при подозрении на иммунодефицит?**
1. Лейкоцитарную формулу
 2. Уровень Т-лимфоцитов
 3. Уровень иммуноглобулинов
 4. Уровень комплекмента
 5. Все перечисленное
- 161. Что характерно для иммунодефицитов?**
1. Рецидивирующие инфекции вирусные
 2. Рецидив или инфекции бактериальные
 3. Лейкоцитоз
 4. Высокая СОЭ
 5. Все перечисленное
- 162. Назначение иммуноферментного анализа:**
1. Определение ферментативной активности
 2. Определение антител по известному антигену
 3. Определение комплементарной активности
 4. Определение антигенов по известным антителам
- 163. Факторы, ведущие к вторичным иммунодефицитам:**
1. Вирусные инфекции
 2. Применение цитостатиков, иммунодепрессантов
 3. Радиационное облучение
 4. Тяжелые заболевания
 5. Все перечисленное
- 164. Соотношение Тх/Тс (ИРИ) в крови больного равно 0,8, о чем можно думать?**
1. Аутоиммунном процессе
 2. Иммунодефиците
 3. Раке
 4. Всем перечисленным
- 165. У больного после перенесенного гриппа рецидивирующий бронхит с слизисто-гнойной мокротой, антибактериальная терапия неэффективна, для уточнения диагноза необходимо:**
1. Повторно бактериологически исследовать мокроту
 2. Определить секреторный IgA в слюне и мокроте
 3. Определить уровень кортизола в крови
 4. Сделать повторную R-скопию легких
- 166. Какой уровень в крови Т-лимфоцитов указывает на их 1-ю степень дефицита:**
1. <60%
 2. <50%
 3. <45%
 4. <40%
- 167. 1-я степень дефицита IgG наблюдается, если их уровень в крови больного составляет:**
1. Менее 9 г/л
 2. Менее 8 г/л
 3. Менее 7,5 г/л
 4. Менее 7 г/л
- 168. О дефиците IgA в крови следует думать если его уровень:**
1. Менее 4 г/л
 2. Менее 1,1 г/л
 3. Менее 1,0 г/л

4. Менее 0,8 г/л

169. Дефицит IgM в крови наблюдается, если его уровень

1. Менее 1,4 г/л

2. Менее 1,2 г/л

3. Менее 1,0 г/л

4. Менее 0,8 г/л

ОТВЕТЫ

1.	4	44.	1	87.	5	130.	2
2.	5	45.	4	88.	1	131.	3
3.	4	46.	3	89.	2	132.	4
4.	4	47.	5	90.	1	133.	3
5.	3	48.	2	91.	1	134.	1
6.	5	49.	1	92.	4	135.	1
7.	4	50.	4	93.	4	136.	6
8.	5	51.	3	94.	3	137.	1, 3
9.	4	52.	1	95.	1	138.	2
10.	3	53.	2	96.	2	139.	1
11.	4	54.	2	97.	5	140.	4
12.	6	55.	1	98.	4	141.	5
13.	1	56.	1	99.	2	142.	2
14.	2	57.	2	100.	3	143.	1
15.	4	58.	5	101.	3	144.	4
16.	3	59.	1	102.	1	145.	1, 3
17.	1	60.	1	103.	3	146.	1
18.	2	61.	2	104.	1	147.	1, 4
19.	4	62.	5	105.	1	148.	1
20.	5	63.	1	106.	4	149.	5
21.	1	64.	5	107.	1	150.	5
22.	4	65.	1	108.	4	151.	5
23.	3	66.	5	109.	2	152.	3, 4
24.	3	67.	3	110.	1	153.	2, 3
25.	5	68.	1	111.	1	154.	4
26.	2	69.	1	112.	5	155.	1, 3
27.	3	70.	5	113.	2	156.	4
28.	3	71.	2	114.	2	157.	1, 3, 5
29.	2	72.	1	115.	4	158.	5
30.	2	73.	1	116.	1	159.	1, 5
31.	5	74.	2	117.	5	160.	5
32.	3	75.	1	118.	1	161.	5
33.	1	76.	1	119.	2	162.	2, 4
34.	2	77.	1	120.	5	163.	5
35.	4	78.	2	121.	5	164.	2
36.	2	79.	3	122.	1	165.	1, 2
37.	3	80.	2	123.	5	166.	3
38.	4	81.	2	124.	5	167.	2
39.	4	82.	2	125.	5	168.	2, 3
40.	4	83.	2	126.	5	169.	4
41.	2	84.	4	127.	5		
42.	1	85.	1	128.	6		
43.	2	86.	5	129.	2		

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Задача 1

Больной Г., 36 лет, врач-рентгенолог, участник ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, поступил для лечения распространенного дерматита, онихомикоза кистей и стоп, регионарного лимфоаденита, длительного субфебрилитета (3 месяца до 37,5°C), общей слабости.

После длительной физической нагрузки и работы в ночную смену состояние больного ухудшилось, и он обратился для обследования.

Данные общего анализа крови, мочи, биохимический анализ в пределах нормы.

Общие лейкоциты $2,5 \times 10^9$ /л; Лимфоциты 21%; CD3 (Т-лимфоцит) 40%; CD4 (Т-хелперы) 19%; CD8 (Т-супрессоры) 20%; Соотношение CD4/CD8 0,9; CD16 (NK-клетки) 9%; CD20 (В-лимфоциты) 10%; CD25 (Рецептор ИЛ-2) 3%; IgG – 8,5 г/л; IgA – 0,2 г/л; IgM – 2,0 г/л

Вопрос: Предположительный диагноз больного?

Возможные ответы:

1. Распространенный дерматит
2. Микоз, онихомикоз, экзема
3. Лимфоаденопатия
4. Синдром хронической усталости
5. Общая переменная иммунодефицитная болезнь с дефицитом IgA

Ответ: 5.

Иммунная дисфункция у больного Г. установлена по результатам иммунограммы, где выявлено снижение Т-иммунитета с нарушением ИРИ (до 0,9), а как результат функциональной недостаточности Т-хелперов имеется снижение CD25, что указывает на изменение рецепторного цитокинового профиля и дисиммуноглобулинемию с дефицитом IgA.

Ответы 1, 2, 3 – клинические проявления иммунной дисфункции. Для ответа 4 (СХУ) нет клинических критериев, характерных для данной патологии. Анамнез больного, работа в ночную смену, физическая перегрузка, работа с рентген-обеспечением являются иммунными стрессами, которые, вероятно, и привели к иммунной дисфункции.

Задача 2

Больной В., 12 лет, с детства страдает экземой и частыми простудными заболеваниями (до 3-4 раз в год). Переболел всеми детскими инфекциями. С 12-летнего возраста беспокоят неоднократные носовые кровотечения, по поводу которых регулярно лечился в ЛОР-отделении. При осмотре обращает на себя внимание отставание в физическом развитии. Рост – 158 см, вес – 50 кг. Кожные покровы сухие, имеются участки депигментации на спине и груди, следы расчесов. В области кожи локтевых сгибов, подколенных ямок и голеней явления экземы: трещины с участками кровоточивости, мокнутия, лихенизации, корки. Регионарные лимфоузлы малых размеров (d-0,3), но плотноватой консистенции.

Общий анализ крови: ЭР - $3,0 \times 10^{12}$ /л; НВ - 100%; ЦП - 0,9; L - $4,2 \times 10^9$ /л; С - 68%; Эоз - 2%; Мон - 5%; Л - 15%; СОЭ=20 мм/час, тромбоциты: (110000).

Общий анализ мочи: уд. вес - 1018; белок - нет; сахар - нет; эпит. клетки – единичные в поле зрения; L - 5-8 в поле зрения.

Иммунный статус: CD3 – 45%; CD4 – 30%; CD8 – 17%; CD16 – 9%; CD20 – 17%; CD25 – 18%; CD22 – 16%; IgA – 2,3 г/л; IgG – 16 г/л; IgM – 0,7 г/л; IgE – 220 МЕ/л.

Каков предварительный диагноз?

1. экзема
2. идиопатическая тромбоцитопения
3. синдром Вискотта-Олдрича
4. атопический дерматит
5. анемия

Ответ: 3

Синдром Вискотта-Олдрича, сцепленный с X-хромосомой (болеют исключительно мальчики), аутосомно-рецессивный тип наследования, частота 4:1 млн. Клинические проявления: сочетание экземы, тромбоцитопении, частые инфекционные заболевания с раннего детства и, как результат отставание в физическом развитии к подростковому возрасту (в варианте благоприятного течения!). Патогенетический механизм: мутация генов в регионе Хр.11.22-Хр.11.2385. Снижение уровня Т-хелперов, нарушение адгезии тромбоцитов (тромбоцитопения) и изменение гуморального иммунитета.

Описание клинических проявлений и анамнез у больного В., 12 лет, соответствуют синдрому Вискотта-Олдрича. Ответы 1, 2, 4, 5 являются клинико-морфологическими проявлениями синдрома.

Задача 3

Больной Д., 10 лет. Обращался с жалобами на длительный субфебрилитет (3 месяца температура 37,2-37,5), частые ОРВИ, до 4 раз в год, вирусные инфекции. Из анамнеза выявлено наличие хронического пансинусита и пиелонефрита. Больной альбинос, но не от рождения. Со слов матери альбинизм развился к 5-летнему возрасту. Одновременно появились предрасположенность к инфекциям, что привело к формированию хронических заболеваний.

Общий анализ крови: Эр - $2,2 \times 10^{12}/л$; Нв - 135%; ц.п. - 1,0; L - $5,7 \times 10^9/л$; С - 72%; Эоз - 3%; М - 10%; Л - 30%; СОЭ=35 мм/час.

Иммунный статус: CD3 - 49%; CD4 - 30%; CD8 - 27%; CD22 - 17%; IgA - 2,1 г/л; IgG - 18 г/л; IgM - 1,1 г/л; ФЧ - 55%; ФИ - 3; Фаг./киллинг - 7%.

В цитоплазме нейтрофилов выявлены гигантские гранулы (анализ при окраске на пероксидазу).

Каков диагноз и прогноз заболевания?

1. альбинизм
2. синдром Чедиака-Хигаси
3. хронический гайморит
4. хронический пиелонефрит
5. хронические рецидивирующие ОРВИ

Ответ: 2.

Сочетание альбинизма и повышенной чувствительности к гнойной и вирусной инфекции характерны для синдрома Чедиака-Хигаси, которое является аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией гена в хромосоме 1q42-q44; как результат - в цитоплазме нейтрофилов и макрофагов, меланоцитов, эпителии почек и др. появляются гигантские гранулы, образующиеся вследствие слияния цитоплазматических гранул. В нейтрофилах они содержат миелопероксидазу. Одновременно наблюдается патологическая агрегация меланосом в миелоцитах и, как следствие, альбинизм, нарушается фагоцитоз, киллинг микробов. Ответы 3, 4, 5 - это клинические проявления основного заболевания (2). Ответ 1 - альбинизм врожденный не является патологией с неблагоприятным прогнозом.

Задача 4

Больная Ш., 22 лет поступила в приемное отделение из дома с жалобами на отек лица, кожи, волосистой части головы, ушных раковин, которые появились после сильного нервного стресса. Детали ближайшего анамнеза точно не известны. Со слов сопровождающих, у больной в течение последнего года периодически стали наблюдаться отеки предплечий, голени, которые достигали больших размеров к третьим суткам, постепенно проходили самостоятельно; был отек языка и гортани в связи с чем была сделана трахеотомия.

Замужем, имеет ребенка в возрасте 1 года, находится в декретном отпуске.

Из анамнеза: у брата отца наблюдались подобные отеки с детства. Он умер в возрасте 27 лет, находясь в интернате для инвалидов детства от асфиксии в связи с отеком гортани.

При осмотре: кожа и слизистые обычной окраски. Область лица, ушей, волосистой части головы значительно увеличены в объеме из-за выраженного отека, не уменьшающегося при пальцевом надавливании.

Осмотр по органам выявил патологии.

Лабораторно-функциональное исследование в пределах нормы.

Что из нижеследующего является причиной отека?

1. нефротический синдром
2. отек Квинке
3. черепно-мозговая травма
4. гигантская крапивница
5. наследственный ангионевротический отек (дефицит ингибитора C₁-эстеразы)

Ответ: 5.

Наследственный ангионевротический отек (Д84.1) наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется снижением содержания ингибитора C1-компонента комплемента. Описаны 2 типа: при 1-ом типе - дефект гена, как результат не образуется РНК-транскрипта C1-ингибитора; при 2-ом типе образуется дефектный ингибитор. В результате недостаточности ингибитора C-1 снижается активность кинина-2 и брадикинина, которые вызывают сокращение клеток эндотелия с образованием «щелей», через которые плазма выходит в ткани. Ответы 1, 2, 3, 4 исключаются поскольку нет данных за заболевание почек, аллергии, черепной травмы и уртикарной сыпи. Наличие в анамнезе отягощенной наследственности по «отекам», нервного стресса, который наряду с физической нагрузкой и другими «иммунными» стрессами, как правило, предшествует ангионевротическим отекам подтверждают ответ 5.

Задача 5

Больной В., 19 лет, курит с 11 лет, переведен из туберкулезного диспансера для уточнения диагноза. Из анамнеза: в детстве переболел всеми детскими инфекциями. В возрасте 15 лет был осужден и отбывал наказание на Севере в детской тюрьме для несовершеннолетних. Через 3 месяца пребывания в тюрьме заболел обструктивным гнойным бронхитом, гайморитом, отитом. На R-грамме была выявлена очаговая пневмония в/доли левого легкого. Больной получал медикаментозную терапию, но в течение 2 лет 3 раза перенес пневмонию в/доли левого легкого. После очередного обострения больного перевели в институт туберкулеза, где он получил массивную специфическую терапию, но сохранились субфибрилитет, слабость, потливость, увеличенные шейные и подмышечные лимфоузлы, в сыворотке крови отсутствовала фракция γ -глобулинов.

Общий анализ крови: ЭР=3,9х10¹²/л; ц.п. - 0,9; НВ - 111%; СОЭ – 40 мм/час; L - 6,8х10⁹/л; п/л=3%; С=70%; М - 8%; Л=30%.

Общий анализ мочи без патологии.

Иммунограмма больного: CD3 – 52%; CD4 – 35%; CD8 – 26%; CD20 – 4%; IgM – 0,9 г/л; IgG – 2,0 г/л; IgA – 0,2 г/л; Фагоцитарный индекс – 80%; Фагоцитраное число – 4,0

Ответы:

1. хроническая пневмония
2. хронический обструктивный бронхит
3. хронический гайморит
4. хронический адгезивный гнойный отит
5. вторичная иммунодефицитная болезнь с гипоиммуноглобулинемией

Ответ: 5.

Обоснованием ответа является результат иммунограммы (ИГ) больного и анамнез. При анализе ИГ обращает на себя внимание значительное снижение количества Т-хелперов (до 25% при норме >30%), что влечет за собой изменение цитокинового профиля и как результат снижение активности и количества В-лимфоцитов и секреции иммуноглобулинов сыворотки крови и секретов. Данная иммунодефицитная болезнь является вторичной, причиной которой стали ряд иммунных стрессов у больного в подростковом возрасте: смена климата, нервный стресс, плохие бытовые условия и недостаточность питания, курение и возможные другие вредные привычки, массивная п/туберкулезная терапия в институте туберкулеза.

Ответы 1, 2, 3, 4 являются клиническим результатом вторичного иммунодефицита.

Задача 6

Больная О., 16 лет жалуется на головную боль, утомляемость, слабость, снижение работоспособности и повышенную температуру тела от 37,2 до 37,5°C в течение 2 лет. Начало заболевания связывает с экзаменами, после чего усилилась слабость, потливость, появилась повышенная температура, першение и сухость в горле, увеличенные лимфоузлы до 1-2 см в диаметре, бессонница, забывчивость. Больная не смогла учиться и была переведена на надомное обучение. В течение 6 месяцев больная О. трижды лечилась стационарно, но без эффекта и без уточнения диагноза.

Анализ крови, мочи, биохимический анализ в норме на протяжении всего наблюдения за больной. Инструментальные исследования (R-скопия легких, желудка, ЭКГ и др.) патологии не выявили.

Попытайтесь на основании данных анамнеза и клиники установить правильный диагноз.

Ответы:

1. ОРВИ
2. лимфаденопатия
3. синдром хронической усталости
4. хронический фарингит
5. НЦД (нейро-циркуляторная дистония)

Ответ: 3.

Синдром хронической усталости (СХУ) – новое название заболевания, проявляющегося сочетанием стойкой усталости и ряда соматических симптомов. В номенклатуру Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз СХУ (с 93.3) сформулирован по диагностическим критериям Хольмса, т.е. при сочетании 2-х больших критериев и не менее 8 из 11 малых или 6 малых плюс 2 (из 3) объективных критериев.

У обсуждаемой больной имеются 2 больших критерия: впервые развившаяся стойкая усталость, продолжающаяся более 6 мес и отсутствие причин, способных вызвать данную усталость. Малые критерии: 1. низкая лихорадка (37,2-37,5), 2. першение в горле, 3. болезненные шейные лимфоузлы, 4. генерализованная слабость, 5. психоневрологические признаки – забывчивость, 6. нарушение сна, 7. головная боль, 8. перечисленные выше симптомы развились одновременно и продолжаются более 6 мес. Кроме того, у данной больной имеются характерные для СХУ объективные (физикальные) признаки: низкая лихорадка, по симптомам – фарингит, шейные л/узлы диаметром от 1 до 2 см.

Ответы 1, 2, 4, 5 могут быть как сопутствующими СХУ, так и проявлением последней.

Задача 7

Больной П., 19 лет обратился с жалобами на слабость, повышенную потливость, периодический сухой кашель и заложенность носа. Болеет около 8 месяцев, когда после перенесенной внегоспитальной пневмонии нижней доли слева на фоне массивной медикаментозной терапии была выявлена умеренная спленомегалия и появились периодические приступы лихорадки с указанными выше жалобами.

Из анамнеза: рос и развивался обычно. В возрасте 14 лет со слов матери перенес краснуху, после чего (данные нечеткие) заболел гайморитом, далее отитом, бронхитом, частые (до 5-7 раз в год) ОРВИ, присоединился конъюнктивит. Выявлен хронический бронхит; справа пневмосклероз (S₈₋₉), хронический ринит, хронический гнойный двухсторонний гайморит. Идиопатическая спленомегалия. Аплазия правой почки. Больной обследован у гематолога, онколога, инфекциониста.

Общий анализ крови: Эр – $4,3 \times 10^{12}/л$; Гем – 136; ц.п. 0,9; тромбоциты – $253,7 \times 10^9/л$; лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$; эозин. – 1%; юн. – 1%; п/я – 4%; с/я – 59%; лимфоциты – 28%; мон. – 7%.

Иммунограмма: Тощ – 58%; Такт – 24%; Тхелп – 46%; Тсупр – 32%; ИРИ – 1,7; В-лимфоциты – 20%; IgA – 0; IgM – 0; IgG – 0,3 г/л; ФИ – 75%; НСТ спонтанный – 11%; НСТ стимул. – 41%; фагоцитарное число (ФЧ) – 15. При повторных (2-х) исследованиях существенной разницы в показателях ИГ не получено.

Посев крови на стерильность (роста не получено). Посев промывных вод бронхов (при бронхоскопии) – получен умеренный рост грибов Candida. Посев мокроты на БК и АК – не выявлено.

Бронхоскопия: катаральный трахеобронхит, воспаление I ст. R-графия придаточных пазух носа: кистозный гайморит с обеих сторон.

В лаборатории молекулярных биологических исследований ДНК вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, герпеса простого I, II и VI типов не обнаружено.

Каков клинический диагноз, лечение и прогноз?

1. Вторичная агаммаглобулинемия с инфекционными синдромами различной локализации (бронхит, гайморит, отит и др.)
2. Хронический бронхит
3. Хронический гайморит
4. Идиопатическая спленомегалия
5. Хронический отит

Ответ: 1

Ответы 2, 3, 4, 5 являются клиническими проявлениями агаммаглобулинемии как иммунодефицитной болезни, при которой поражаются в основном «барьерные» и другие слизистые в связи с отсутствием и/или снижением сывороточных и секреторных иммуноглобулинов.

Больному назначена следующая терапия: нативная плазма 200 мл 2 раза в неделю внутривенно капельно; иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного применения 1 мг/кг капельно 2 раза в неделю; миелопид 5 мг внутримышечно через день на курс 10 инъекций.

Контрольная иммунограмма спустя 15 дней после лечения: Тощ – 57%; Такт – 27%; Тхелп – 48%; Тсупр – 35%; ИРИ – 1,7; В-клетки – 24%; IgA – 0; IgM – 0,5 г/л; IgG – 2,8 г/л.

Проводится поддерживающая терапия внутривенным иммуноглобулином 1 раз в 3 недели под контролем уровня иммуноглобулинов и гаммаглобулиновой фракции крови. Состояние больного и качество его жизни существенно улучшилось.

Прогноз в данном случае оптимистичен в случае восстановления синтеза собственных иммуноглобулинов. В данном случае развитию агаммаглобулинемии якобы предшествовала вирусная инфекция, после которой появились гаймориты, отиты, бронхиты. Не исключено, что у больного имелась врожденная гипогаммаглобулинемия, которая прогрессировала в агаммаглобулинемию, хотя со слов матери в детстве не было частых рецидивов инфекций.

Задача 8

Больная О., 21 год, студентка, поступила в реанимационное отделение с жалобами на отеки ног, лица, повышение температуры до 38,5°C. У больной с мая по август появились три фурункула, последний – в паховой области, после вскрытия которого получено обильное гнойное отделяемое. На фоне лечения ампициллином появилась кожная сыпь и зуд. В дальнейшем развилась анемия, острая почечная недостаточность, усиление СОЭ, лейкопения, по поводу которой больная лечилась в районной больнице до 1 октября 2001 г.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1020, белок – 0,66%, сахар – нет, цилиндры гиалиновые – 1-26 в поле зрения, L – до 10 в поле зрения.

Общий анализ крови: Эр= $2,8 \times 10^{12}/л$; Нв – 60%; ц.п.=0,8; СОЭ=75 мм/час; L= $2 \times 10^9/л$; $90\%^{г\%}$; п/я – 12%; С – 37%; М – 7%; Л – 8%. Посев крови на стерильность – отрицательный.

Общие лейкоциты – $2,6 \times 10^9/л$; Лимфоциты – 8%; CD3 (Т-лимфоцит) – 32%; CD4 (Т-хелперы) – 15%; CD8 (Т-супрессоры) – 16%; Соотношение CD4/CD8 – 0,9; CD16 (МК-клетки) – 6%; CD20 (В-

лимфоциты) - 4%; CD25 (Рецептор ИЛ-2) - 4%; IgM – 1,7 г/л; IgG – 6,0 г/л; IgA – 1,2 г/л ; ФИ – 65%; ФЧ – 2,0.

Каков клинический диагноз?

1. рецидивирующий фурункулез
2. общая переменная иммунодефицитная болезнь
3. сепсис
4. лекарственная аллергия на ампициллин с клиникой шока в анамнезе
5. септический шок

Ответ: 1, 2, 4. Предположительно у больной О. с мая по август развилась иммунодефицитная болезнь с дисиммуноглобулинемией, угнетением фагоцитоза и уровня Т-лимфоцитов, клиническим проявлением которой был рецидивирующий фурункулез. При лечении ампициллином развилась аллергическая реакция по 1, 2 и 3 типам, что привело к гемолитической анемии, лейкопении, острой почечной недостаточности. Подобные васцеральные осложнения характерны для тяжелых аллергических генерализованных и/или системных заболеваний. Вероятно больная перенесла анафилактический шок. Отсутствие результатов посевов крови на стерильность не дает основания установить диагноз сепсис и септический шок, но наличие иммунодефицита осложняет прогноз в этом направлении.

Задача 9

Больная Б., 20 лет, поступила в больницу с жалобами на лихорадку до 38°C, генерализованной пиодермией, зудом и жжением кожи шеи, предплечий, голеней, мокнутие и неприятный запах в области повреждения кожи. В анамнезе грипп, через 3 месяца – коревая краснуха. После окончания заболевания появились описанные выше жалобы.

При осмотре выявлена пиодермия в области шеи и предплечий, регионарный лимфаденит. Пульс 100 уд/мин, ритмичный. Тоны сердца приглушены. Над легкими – жесткое дыхание. Живот мягкий, отмечается увеличение печени на 1,5 см и селезенки на 2 см. Анализ крови на иммунный статус выявил отсутствие иммуноглобулинов класса М при нормальных остальных показателях.

Возможный диагноз:

1. синдром Вискотта-Олдрича
2. сепсис
3. генерализованная пиодермия
4. экзема
5. селективный дефицит иммуноглобулина М с клиникой пиодермии

Ответ: 5, учитывая клинику и данные обследования.

Задачи по вакцинологии

1. Ребенка не привили в роддоме из-за сепсиса. Он выздоровел и у вас на приеме в возрасте 3 месяцев. Ваша тактика?

Ответ

Сделать предварительно реакцию Манту, если она отрицательная, ввести БЦЖ. Перенесенный сепсис (гемолитическая болезнь, пневмония и т.д.) не препятствует вакцинации БЦЖ после полного выздоровления. Реакцию Манту ставят для выявления туберкулеза у невакцинированных, сама по себе вакцинация детей с положительной реакцией Манту не опасна.

2. Нуждается ли в вакцинации переболевший дифтерией невакцинированный ребенок?

Ответ

Да, нуждается. Дифтерия не оставляет стойкого иммунитета у 50% переболевших, повторные заболевания не редкость. Есть лица, болевшие дифтерией по нескольку раз, что, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями. Поэтому переболевшие дифтерией должны иммунизироваться по возрасту.

3. Кто из лиц, контактировавших с больным дифтерией, требует введения дозы анатоксина?

Ответ

Лица, получившие последнюю дозу анатоксина более пяти лет назад. Те, кто получил ревакцинацию менее пяти лет назад, ревакцинации не подлежат. Все остальные должны быть подвергнуты вакцинации после курса медикаментозной профилактики и получения отрицательных посевов.

4. Ребенку 3 лет сделали ревакцинацию АДС, но через 10 дней по контакту с корью ввели иммуноглобулин. Считать ли ревакцинацию состоявшейся?

Ответ

Да. Антитела, содержащиеся в иммуноглобулине, не влияют на иммунитет, вырабатываемый на анатоксин.

5. Каким может быть интервал между острым заболеванием ребенка и введением очередной дозы вакцины, чтобы по возможности не нарушать календарь?

Ответ

После легких инфекций – 2 недели, после тяжелых – 1 месяц. При сложной эпидобстановке интервал может быть укорочен. Речь идет не столько об опасности осложнений у реконвалесцента – этого, как правило, не наблюдается. Опыт показал, что на введение ЖКВ и АДС выработка антител у реконвалесцентов не хуже, чем у здоровых, поэтому рекомендуемые интервалы сокращены по сравнению со старыми рекомендациями.

6. Оставляет ли столбняк иммунитет?

Ответ

Нет. Доза столбнячного токсина, вызывающая несмертельное заболевание, обычно недостаточна для иммуногенеза. Поэтому переболевшие столбняком подлежат вакцинации.

7. У ребенка 3 месяцев в семье есть брат с врожденной гипогаммаглобулинемией. Как вы привьете ребенка от полиомиелита?

Ответ

Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) Солка. Живой вакцинный вирус живет в кишечнике 4-6 недель и, выделяясь, может инфицировать окружающих. Поэтому опасность заражения в семье ребенка с иммунодефицитом вполне реальна и, следовательно, лучше применить убитую вакцину, а не живую ослабленную полиомиелитную вакцину.

8. Назовите 4-6 причин возможной неэффективности коревой прививки?

Ответ

- плохая вакцина (несоблюдение «холодовой цепи»)
- дефект техники прививки (потеря дозы при манипуляции)
- ребенок за 1-6 месяцев до прививки получил иммуноглобулин (плазму, кровь)
- прививка в слишком раннем возрасте (до 1 года), когда он имел заметный титр материнских антител
- ребенок получил инъекцию иммуноглобулина менее чем через 1 месяц после вакцинации
- ребенок вскоре (1 неделя) после вакцинации заболел острым вирусным заболеванием, которое обусловило выделение интерферона, подавившего репликацию вакцинного вируса.

9. Какова длительность поствакцинального иммунитета после противокоревой прививки?

Ответ

По крайней мере 20 лет. Наблюдение за лицами, вакцинированными полноценно (т.е. с иммунологическим контролем) в течение 20 лет не выявило среди них восприимчивых к кори. Более длительные наблюдения еще не проведены.

10. У ребенка в возрасте 3 месяцев был понос, получал антибиотики, в 4 месяца стул нормальный, но при посеве кала – дисбактериоз. Ваша тактика вакцинации?

Ответ

Прививки по календарю. Отклонения в микробном спектре кишечника при отсутствии заболевания (поноса) не свидетельствуют о патологии и не являются поводом для отсрочки вакцинации, которая должна быть проведена вне зависимости от того, применяет ли педиатр какие-либо средства для ликвидации дисбактериоза или нет.

11. В 4 месяца после АКДС-2 + ОПВ-2 на 3-й день появилась обильная петехиальная сыпь, при обследовании выявлена тромбоцитопения. Тактика дальнейшей вакцинации?

Ответ

Полный отказ от коклюшной вакцинации, после выздоровления ревакцинация по возрасту АДС + ОПВ. Ребенок фактически успел полностью иммунизироваться против дифтерии и столбняка. В случае развития ИТП после введения АКДС-1 сложно решать вопрос о времени введения АДС-2. Учитывать следует тяжесть болезни, уровень тромбоцитов в ремиссии. Но вводить вакцину надо, если уровень тромбоцитов стал больше 150000 в 1 мкл.

12. Ребенку 1,5 года, не привит. С 2 месяцев – частые ОРЗ, рецидивирующий гнойный отит, бронхит, грибковое поражение слизистой рта, плохая прибавка в весе. Когда и чем прививать?

Ответ

Сильное подозрение на иммунодефицит. Нужно обследовать, прежде чем решать вопрос о прививках. Указанные симптомы характерны для гуморального (рецидивирующий отит) и клеточного (кан-

дидоз) иммунодефицита, что должно явиться основанием для направления ребенка в специальное учреждение.

13. Некоторые специалисты требуют, чтобы до проведения прививки ребенку была сделана иммунограмма. Какие изменения в иммунограмме могут явиться поводом для отвода от прививок? Практично ли это?

Ответ

Никакие изменения иммунограммы (изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов, отклонения в содержании иммуноглобулинов в пределах допускаемых интервалов и др.), кроме характерных для первичного иммунодефицита или СПИДа, не могут стать поводом для отвода от прививок. С учетом редкости иммунодефицитных состояний скрининг крайне непрактичен. Часть врожденных иммунодефицитов ко времени вакцинации проявится клинически, а для бессимптомных больных прививка не столь опасна; она может стать своеобразным скринингом.

14. У ребенка 1 года аллергия на куриный яичный белок. Можно ли ему вводить живую коревую вакцину (ЖКВ)?

Ответ

Да, отечественного производства. Отечественная ЖКВ делается с использованием перепелиных яиц, а зарубежные – на куриных эмбрионах. Этим различием между вакцинами и объясняется выбор в пользу отечественного препарата.

15. У ребенка 6 лет на месте введения БЦЖ – небольшой келоидный рубчик. Реакция Манту отрицательная. Подлежит ли он ревакцинации?

Ответ

Нет, у таких детей на месте введения БЦЖ может развиваться уродующий келоид. Именно это – повод для отвода.

16. Ребенок 1 года по поводу обструктивного бронхита с дыхательной недостаточностью получал преднизолон в течение 5 дней в дозе 1 мг/кг/сутки. Через 1 месяц после выздоровления встал вопрос о вакцинации ЖКВ. Ваше решение?

Ответ

ЖКВ может быть введена, т.к. данный курс преднизолона не считается иммуносупрессивным. Иммуносупрессия возникает при дозе 2 мг/кг/сутки в течение 2 недель и более. Тогда следует отложить вакцинацию живыми вакцинами на 3 месяца.

17. После трех введений оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) у ребенка 8 месяцев развилась картина полиомиелита. Может ли это быть связано с вакцинацией?

Ответ

Да, если у ребенка есть иммунодефицит. Вакциноассоциированный полиомиелит у здорового ребенка (без иммунодефицита) развивается не позднее 30 дней после вакцинации, а у иммунодефицитного этот срок удлиняется до 6 месяцев. Ребенка следует обследовать вирусологически (вакцинный, дикий штаммы).

18. В вашем районе возникло 2 остейта после БЦЖ-вакцинации. Что вы будете предпринимать?

Ответ

Сверю серии вакцин, если это одна и та же – подам рекламацию. Остеит – редкое осложнение, но их учащение – (даже два случая на небольшой район) – ЧП, требующее проверки вакцины.

19. Что делать, если БЦЖ ввели подкожно?

Ответ

При этом можно ожидать развития лимфаденита, лечить его специфическими препаратами. Вряд ли есть смысл лечить профилактически, т.к. прививочная доза мала, однако, если по ошибке введена большая доза, - лечить обязательно (изониазид 10 мг/кг/сутки в течение 8-12 недель).

Практические навыки по клинической иммунологии и аллергологии для студентов медицинских университетов

1. Правильно собирать и оформлять в истории болезни иммунопатологический и аллергологический анамнез.
2. Уметь провести клинический осмотр пациента и выявить признаки патологии системы иммунитета.
3. Правильно назначать иммуноаллергологическое обследование и интерпретировать данные иммунного статуса; правильно ставить предварительный диагноз иммунопатологического заболевания (иммунодефицита, аллергии, аутоиммунного заболевания и др.).
4. Овладеть постановкой скарификационных, аппликационных и внутрикожных аллергических сублингвальных проб с неинфекционными (в первую очередь – лекарствами, пищевыми и эпидермальными) и инфекционными (туберкулин и др.) аллергенами. Оценивать результаты кожных проб.
5. Владеть объемом инструментальных и лабораторных иммунологических методов диагностики для выявления различных видов иммунопатологии – иммунодефицитов, аутоаллергии (аутоиммунных болезней), аллергии.
6. Уметь правильно интерпретировать результаты иммунограммы.
7. Освоить клинические и лабораторные методы диагностики иммунодефицитных болезней.
8. Владеть методами спирографии и пневмотахометрии, оценивать их с помощью функции внешнего дыхания при бронхиальной астме и бронхитах, проводить неспецифические функциональные тесты с бронхолитиками и медиаторами (гистамин) и оценивать их результаты.
9. Овладеть методами лечения и профилактики рецидивов иммунодефицитных болезней.
10. Оказывать неотложную помощь и назначать адекватную терапию при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и синдромах.
11. Освоить основные методы иммунотерапии, иммунокоррекции и иммунореабилитации больных.
12. Освоить правила и методы введения вакцин и сывороток, уметь оказывать неотложную иммунотерапию больным с инфекционными заболеваниями: столбняк, дифтерия, ботулизм, бешенство, укусы ядовитых змей, газовая гангрена.
13. Уметь оценивать показания и противопоказания для проведения профилактической вакцинации и производить правильный выбор вакцин.
14. Уметь оказать неотложную помощь при осложнениях вакцинации.
15. Уметь определять группы крови человека по системе АВО и резус-фактору, знать показания и противопоказания к переливанию крови и ее компонентов.
16. Диагностировать посттрансфузионные реакции и владеть методами их купирования.
17. Оценивать иммунологические маркеры и иммунологические методы диагностики ВИЧ-инфекции.
18. Владеть методами профилактики ВИЧ-инфекции у медработников.
19. Правильно назначать методы иммунодиагностики и иммунокорректирующей терапии опухолей и интерпретировать их результаты.
20. Уметь назначать иммунодиагностическое обследование больным с инфекциями и интерпретировать его результаты.
21. Овладеть методами иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционных болезней.
22. Оценивать и интерпретировать результаты провокационных тестов (конъюнктивальных, назальных, бронхиальных), выполненных аллергологом.

СЛОВАРЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Абзимы – иммуноглобулины, обладающие ферментативной активностью (ДНК-азной, пептидазной и др.), при аутоиммунных заболеваниях их уровень повышен; антитела могут расщеплять антиген.

Авидность – сила связи антитела (или ТКР рецептора) с эпитопами антигена, оценивается по константе диссоциации.

Агаммаглобулинемия – первичный генетический иммунодефицит – отсутствие или резкое снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов всех изотипов (классов).

Агглютинация – склеивание, слипание клеток или частиц, несущих антиген, под влиянием антител, а также частиц, покрытых антителами, в присутствии антигена.

Адаптивный, приобретенный иммунитет возникает после иммунного ответа на антигены инфекта.

Адгезия – прилипание, основной механизм взаимодействия клеток СИ между собой и другими клетками с помощью специализированных молекул (*адгезинов, интегринов, селектинов* и др.).

Адьюванты – вещества и их комплексы, которые используют для усиления иммунного ответа (адьювант Фрейнда – смесь вазелинового масла, ланолина и эмульгаторов с добавлением вакцины БЦЖ – полный или без нее – неполный адьювант).

Активация клетки – переход ее из покоя в функционально активное состояние: из фазы G_0 в фазу G_1 клеточного цикла.

Активный центр антитела – паратоп, участок молекулы антител, образованный V-доменами тяжелых и легких цепей, связывающий *эпитоп* антигена.

Аллерген – антиген или гаптен, индуцирующий аллергическую реакцию.

Аллергия (от лат. – другое действие) – патологическая повышенная реакция на антигены (*аллергены*), обусловленная сильной реакцией СИ с выбросом медиаторов и цитокинов, что приводит к повреждению тканей.

Аллогенный – генетически отличающийся в пределах одного вида.

Аллотип – генетически обусловленное отличие белковых молекул у индивидов, в частности, иммуноглобулинов, не связанное с антигенной специфичностью.

Альтернативный – неспецифический.

Анафилаксия (от лат. – анти-профилактика) – аллергическая реакция животных на повторное введение белкового антигена или тяжелая аллергическая реакция – анафилактический шок – у человека на любой аллерген.

Анергия – отсутствие явного ответа СИ на антиген, инфект, или аутомолекулы, в последнем случае служит основой ауто толерантности.

Антиген – простое или сложное вещество, которое при попадании в организм способно вызвать иммунный ответ и специфично взаимодействовать с образовавшимися антителами или ТКР.

Антигенпредставляющие (антигенпрезентирующие) клетки – дендритные клетки, макрофаги, некоторые В-лимфоциты, способные связывать, обрабатывать и представлять антигены в комплексе со своими молекулами HLA I или II класса Т-лимфоцитам.

Антитела – иммуноглобулины, обладающие специфичностью, т.е. сродством их *активного центра* к конкретным антигенным эпитомам; образуются плазматическими клетками и В-лимфоцитами.

Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность – лизис клеток-мишеней, покрытых антителами, ЕК-клетками или другими лейкоцитами, несущими рецептор FcγRIII (ранее их называли К-киллерами).

Антителообразующие клетки – В-клетки, секретирующие антитела (*плазматические клетки*).

Апоптоз – биологическая запрограммированная гибель клеток под влиянием факторов и сигналов, не вызывающих пролиферации. В отличие от некроза, основой этой формы гибели клетки является фрагментация нуклеазами ДНК с образованием апоптотических телец, содержащих хроматин и окруженных оболочкой.

Атопия, атопический – генетически обусловленный (наследственный) вариант немедленной аллергической реакции, обычно зависимой от наличия IgE-антител.

Аутоантигены – макромолекулы аутологичных тканей, с которыми взаимодействуют *аутоантитела*.

Аутоантитела – антитела, взаимодействующие с молекулами того организма, в котором они образовались, обычно обладающие органо-, тканево- и клеточной специфичностью. Поэтому для их выявления используют соответствующие клетки и молекулы других организмов, в том числе животных: срезы печени, почек, гладких мышц, ДНК, ферменты и др.

Аутоиммунные (аутоаллергические) заболевания – болезни, основой которых служит иммунная реакция, направленная против собственных тканей и вызывающая их поражение в связи с наличием *аутоантител* или аутоиммунных Т-лимфоцитов.

Аутологичный – из того же организма (клетки, ткани, материал).

Аутоотолерантность – неотвечаемость СИ на молекулы собственных тканей.

Аффинность (аффинитет) – степень сродства антител к антигенам или рецепторов к их лигандам. В течение иммунного ответа аффинность антител и ТКР рецепторов возрастает.

В-лимфоциты – популяция лимфоцитов, дифференцирующихся в костном мозгу (у птиц в фабрициевой сумке – бурсе), способных к синтезу антител.

Бурса (фабрициева сумка) – лимфоэпителиальный орган возле клоаки птиц, в котором созревают *В-лимфоциты*.

Вакцинация – способ профилактики инфекций путем искусственной иммунизации антигенами бактерий и вирусов согласно утвержденному календарю прививок (обычно детей).

Вакцина – препарат, содержащий антигены микроорганизмов, который используют для профилактики инфекционных заболеваний; опухолевая вакцина – антигены опухоли для подавления ее роста и рецидивов; аллерговакцина – препарат аллергена, применяемый для подавления аллергической реакции у больного.

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) – вирус из семейства ретровирусов, вызывающий СПИД.

Гаптен – низкомолекулярное химическое вещество, которое при связывании с белком-носителем может вызывать образование антител.

Гибридома – клон гибридных клеток, пролиферирующих и образующих моноклональные антитела, получаемый в результате слияния антителообразующих клеток (непролиферирующих) и клеток миеломы (несинтезирующих антител, но пролиферирующих).

Повышенная (гипер-) чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ, ГЗТ) – реакция на аллергены, развивающаяся через 1-3 сут после его воздействия на организм (пример, внутрикожная проба Манту с туберкулином).

Повышенная (гипер-) чувствительность немедленного типа (ПЧНТ, ГНТ) – аллергическая реакция, развивающаяся в пределах 30 минут после воздействия аллергена на организм.

Гистамин – медиатор аллергических реакций немедленного типа; содержится в гранулах тучных клеток и быстро освобождается при их дегрануляции, вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости, зуд.

Гистосовместимость (тканевая совместимость) – идентичность донора и реципиента по нескольким генетическим локусам *главного комплекса гистосовместимости* (HLA-антигенам), из-за чего не развивается иммунная реакция, приводящая к отторжению трансплантата.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС – от англ. Major Histocompatibility Complex) – генетический участок, занимающий 2 сантиморгана. У человека обозначается как гены – HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens), у мышей – H-2 (от англ. Histocompatibility 2), включает три группы генов – I, II и III классов. Продукты генов HLA I и II классов презентуют (представляют) антигенные пептиды Т-лимфоцитам.

Гормоны тимуса – пептиды, секретируемые эпителиоидными клетками тимуса, содержатся в крови: тимулин (нонапептид, связывающий ионы цинка), α_1 -тимозин (28-членный пептидный фрагмент, образующийся из α -протимозина), тимопозтины I и II (49-членные полипептиды, участвующие в регуляции нейромышечной функции).

Гранзимы – сериновые протеиназы, выделяемые Т-киллерами и NK-клетками, проникая в клетку-мишень через перфориновые поры, запускают ее апоптоз.

Группы крови – система аллоантигенов (обычно АВ0) эритроцитов человека, контролируемая разными аллелями генов. По наличию АВ антигенов и α , β -антител различают 4 группы крови, определяющих правила ее переливания.

Дендритные клетки – отростчатые клетки, чаще миелоидного происхождения, локализуются в лимфоидных органах и барьерных тканях, являются антигенпредставляющими – осуществляют презентацию антигенного пептида в комплексе с молекулами HLA II класса Т-хелперам.

Дифференцировка – созревание клеток, сопровождаемое структурными и функциональными изменениями в связи с активацией и супрессией генов.

Домены – структурно и функционально автономные участки белковой молекулы, например, иммуноглобулина, адгезина.

Естественные киллеры (ЕК, NK-клетки) – популяция лимфоцитов, не имеющих антигенспецифических рецепторов; представители естественного неспецифического иммунитета. На основе лектинового распознавания (адгезии) осуществляют цитолиз чужеродных пролиферирующих клеток, не имеющих аутологичных HLA-молекул.

Идиотип – структурное отличие активного центра данного антитела, определяемое антигенной детерминантой, вызывает появление антиидиотипических антител.

Идиотоп – эпитоп, связанный с антигенраспознающим участком антител.

Изотип – вид (класс) иммуноглобулина, обусловленный структурой С-доменов его тяжелых цепей.

Иммунитет – совокупность реакций СИ на биологически активные вещества – антигены; – противoinфекционный – резистентность к развитию заболеваний, вызываемых конкретными инфекционными агентами.

«Иммунная» система – правильнее система иммунитета (СИ), объединяющая лимфоидные органы, оседлые и циркулирующие лейкоциты, гуморальные факторы иммунитета, которая осуществляет реакции иммунитета.

Иммунные комплексы – макромолекулярные комплексы, образующиеся при взаимодействии антигенов и антител и часто активирующие комплемент. Избыточное накопление и отложение в тканях иммунных комплексов может вызывать иммунокомплексную патологию (васкулиты).

Иммунный ответ – совокупность реакций СИ на внедрение антигенов, приводящих к появлению антител и/или иммунных Т-лимфоцитов, бывает первичным (IgM-антитела) – на первое поступление антигена, и вторичным (IgG-антитела) – на повторное его поступление.

Иммуногенность – способность антигена индуцировать иммунный ответ.

Иммуноглобулины – семейство молекул, секретируемых плазмочитами и В-лимфоцитами, при выявлении их специфичности к антигену, называемых *антителами*.

Иммунодефицит – дефект гена и/или лабораторный признак недостаточности какого-то звена СИ с клиническими проявлениями или без них.

Иммунодефицитная болезнь – иммунодефицит, клинически проявляющийся инфекцией, вызванной вирусами, бактериями, грибами, паразитами; может быть острой, рецидивирующей, хронической.

Иммунодиагностика – совокупность иммунологических методов диагностики болезней.

Иммунокоррекция – исправление дефектов в СИ при иммунодефицитных болезнях.

Иммунологическая память – феномен сохранения Т- и В-лимфоцитами специфичности к антигену, что обеспечивает быстрый вторичный иммунный ответ и иммунитет при его повторном поступлении в организм.

Иммунологическая толерантность – «терпимость», неответность на внедрение антигенов. Ауто толерантность – неответность на собственные молекулы.

Иммуномодуляция – полезное, или вредное изменение состояния и показателей СИ, сопровождаемое повышением или снижением активности иммунных процессов к конкретным антигенам.

Иммуномодуляторы – лекарства и агенты (антигены), которые повышают или снижают активность СИ. Используют для *иммунотерапии*.

Иммунопатология – наука о механизмах развития, способах и методах диагностики, лечения и профилактики болезней, обусловленных патологией СИ или ее естественными реакциями на «чужое» (отторжение аллотрансплантатов, резус-конфликт и др.).

Иммуностимуляция – повышение активности СИ, сопровождаемое усилением резистентности к конкретным инфектам.

Иммуносупрессия – угнетение активности СИ тотальное или избирательное.

Иммунотерапия – методы лечения заболеваний путем воздействия на СИ, включает иммунокоррекцию, вакцино терапию и др.

Иммунотоксины – конъюгаты токсинов (чаще цепи растительных токсинов, обуславливающей токсическое действие) и специфических антител или их Fab-фрагментов. Антитела обуславливают целенаправленную доставку иммунотоксина, токсин – разрушение клетки-мишени (например, опухоли).

Иммуноферментный анализ – метод выявления антител или антигенов с помощью меченых ферментами антител или других веществ.

Иммунофлюоресценция – реакция, основанная на связывании антигенов или антител, меченных флюорохромами, которые светятся в ультрафиолетовых лучах; является основой иммунофлюоресцентного микроскопического анализа и *проточной цитофлюорометрии*.

Интегрины – молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности различных клеток, в том числе СИ. Обеспечивают прочные контакты клеток, рецепторами для них служат молекулы ICAM, VCAM.

Интерлейкины – вид цитокинов, пептиды, продуцируемые активированными клетками, ответственные за взаимодействия между лейкоцитами.

Интерфероны – цитокины, индуцирующие резистентность клетки к последующему инфицированию вирусом, обладают также антипролиферативным, дифференцировочным и иммунорегуляторным действием.

Кислородный взрыв – активация метаболизма фагоцитов, приводящая к образованию активированного кислорода (супероксид-анион, синглетный кислород), свободных радикалов (супероксид-радикал) и перекисей (перекись водорода, перекиси липидов).

Кластеры дифференцировки (CD – от англ. cluster designation) – мембранные маркеры клеток (буквы CD с номером), выявляемые с помощью серии (кластера) моноклональных антител.

Клетки памяти – лимфоциты В- или Т-типа, возникающие в результате иммунного ответа, обеспечивающие *вторичный иммунный ответ* и иммунитет.

Колонистимулирующие факторы (КСФ) – цитокины, стимулирующие гемопоэз, формирование колоний кроветворных клеток *in vitro*.

Комплемент – система белков-ферментов, каскадно активируемых классическим или альтернативным путями.

Комплементарность – основа иммунологической специфичности, соответствие центров антиген-связывающих рецепторов и антител эпитопам антигена.

Корецепторы – вспомогательные молекулы, участвующие во взаимодействии Т-клеточного рецептора с антигенными пептидами и HLA-молекулами.

Костимуляция – сигналы, усиливающие и дополняющие основное взаимодействие.

Лиганд – вещество, структура, связывающаяся с рецепторами.

Лимфоидные органы – структуры системы иммунитета, в которых основным типом клеток являются лимфоциты.

Лимфопоэз – процесс дифференцировки лимфоцитов из стволовых кроветворных клеток.

Лимфотоксины – разновидности факторов некроза опухоли (ФНО), имеющие с ним общие рецепторы. Вырабатываются Т-лимфоцитами: α -лимфотоксин – в растворимой, β -лимфотоксин – в мембраносвязанной форме, вызывают апоптоз клеток-мишеней и ряд эффектов, свойственных ФНО α .

Маркер клетки – признак, молекула (антиген или фермент), наличие которого позволяет ее идентифицировать.

Микроокружение – комплекс местных факторов, обеспечивающих дифференцировку специализированных клеток.

Мидалины – лимфоэпителиальные структуры в носоглоточной и небной областях, содержат фолликулы, в которых находятся В-лимфоциты, а в зонах, прилегающих к эпителию, преобладают Т-лимфоциты. Обеспечивают взаимодействие лимфоцитов с антигенами микробов, находящихся на слизистых оболочках; возможно, участвуют в созревании Т- и В-лимфоцитов.

Митогены – лектины, бактериальные продукты, моноклональные антитела к мембранным антигенам, способные активировать Т- или В-лимфоциты и вызывать поликлональную пролиферацию. Митоген Т-лимфоцитов – фитогемагглютинин (ФГА), В-лимфоцитов – липополисахарид.

Моноклональные антитела – однородные антитела, которые секретируются одним клоном антигенообразующих клеток – гибридомой.

Нуклеарный фактор – NF- κ B – группа нуклеарных белковых факторов (Rel, RelA (p65), RePB, NF- κ B1, NF- κ B2), индуцирующих и усиливающих транскрипцию генов цитокинов. В покоящихся клетках блокированы белками ингибиторами I κ B. При стимуляции клетки антигенами I κ B фосфорилируются I κ B-киназами и разрушаются протеолитическим комплексом 26S протеасомы, освобождаются NF- κ B, которые транслоцируются в ядро, где своим NH₂-концевым Rel-доменом связываются с ДНК и активируют различные гены.

Опсонизация – процесс связывания антител, компонентов комплемента, острофазных белков с поверхностью клеток-мишеней, усиливающий их фагоцитоз.

Острофазные белки – С-реактивный белок, фибриноген, маннозасвязывающий белок, сывороточный амилоид, вырабатываемые гепатоцитами, синтез которых возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и др.).

Пейеровы бляшки – лимфоидные структуры в стенке тонкой кишки, родственные лимфатическим узлам, обеспечивающие взаимодействие антигенов микробов кишечника через М-клетки с дендритными клетками и лимфоцитами.

Переключение изотипов – процесс последовательного вовлечения различных С-генов в транскрипцию иммуноглобулинов.

Поликлональный ответ – тотальное вовлечение в пролиферативный иммунный процесс лимфоцитов различных клонов.

Презентация (представление) антигена – процесс предъявления антигена Т-лимфоцитам антиген-представляющей клеткой (АПК) – макрофагом, дендритной клеткой, включающий расщепление, связывание возникших пептидов с HLA-молекулами, и экспрессию образовавшегося комплекса на поверхности АПК.

Преципитация – выпадение в осадок комплексов антигенов и антител.

Пропердин – компонент альтернативного пути активации комплемента (фактор Р), стабилизирующий конвертазу C3bBb и защищающий ее от действия фактора Н.

Простагландины – медиаторы, образующиеся из арахидоновой кислоты при участии циклооксигеназы (эйкозаноиды).

Проточная цитофлюорометрия – регистрация клеток, обработанных мечеными флюорохромами моноклональными антителами и флюоресцирующих под действием лазера, при протекании их по капиллярному каналу прибора; возможна сортировка меченых клеток.

Реагины – устаревшее название IgE-антител, вызывающих аллергические реакции немедленного типа.

«Реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ) – иммунная реакция аллогенных несовместимых донорских Т-лимфоцитов против пациента, находящегося в состоянии иммунодепрессии или с неразвитой СИ.

Реаранжировка V-генов – процесс перестройки зародышевых V-генов, D- и J-сегментов, при котором часть генетического материала изымается, а оставшаяся воссоединяется. Реаранжировка приводит к формированию 3-го гипервариабельного участка «зрелых» V-генов иммуноглобулинов и TCR.

Резус-конфликт – иммунная реакция, возникающая при беременности, когда эритроциты матери не экспрессируют антиген D системы резус (резус-отрицательная мать), а плод резус-положительный. При первой беременности происходит иммунизация матери антигеном D и возникают анти-O-антитела. При второй – IgG-антитела проникают в организм плода и вызывают лизис эритроцитов при участии комплемента, что приводит к желтухе и иногда к выкидышу.

Рецепторы – молекулы, находящиеся на поверхности клетки или в цитоплазме, связывающие субстанции (лиганды), что вызывает сигнал, передаваемый в клетку.

Рециркуляция – процесс интеграции СИ – перемещение клеток из тканей в лимфо- и кровотоки с последующим возвращением в ткани.

Селектины – лектины С-типа, молекулы адгезии, находящиеся на поверхности клеток.

Селекция клонов – накопление (положительная селекция) или угнетение (отрицательная селекция) клонов лимфоцитов.

Селезенка – периферический лимфоидный орган, фильтрующий вещества и антигены, поступающие гематогенным путем.

Серотерапия – применение с лечебной целью антисывороток крови, содержащих антитела к антигенам возбудителей инфекций.

Специфичность – свойство антител взаимодействовать друг с другом, обусловленное комбинаторностью структур.

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome) – приобретенный иммунодефицит, обусловленный поражением СИ ретровирусами ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

Суперантигены – антигены, взаимодействующие с молекулами HLA II класса вне антигенсвязывающей щели и стимулирующие Т-лимфоциты; активируют большую группу клонов Т-клеток, которые при этом часто подвергаются апоптозу, снижают иммунитет против инфекционных агентов.

Суперсемейства – группы молекул, родственных по структуре.

Супрессорные клетки – любые антигенспецифические и неспецифические клетки СИ, подавляющие иммунный ответ. Предполагали, что Т-супрессорами являются исключительно CD3⁺Т-лимфоциты, но супрессию могут вызывать также CD4⁺-клетки.

Т-киллеры – Т-лимфоциты, несущие специфический Т-клеточный рецептор к антигену (ТКР) при взаимодействии которого с соответствующим антигеном на поверхности клетки-мишени и усилении этого взаимодействия адгезивной молекулой CD8 (возможно и CD4), происходит впрыскивание перфорина и лизис клетки.

Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты) – популяция лимфоцитов, дифференцирующихся в тимусе.

Тимозины – пептидные факторы (более 10), содержащиеся в экстрактах тимуса и служащие для дифференцировки Т-клеток.

Тимулин — см. *Гормоны тимуса*.

Тимус (вилочковая железа) – центральный орган системы иммунитета, в котором созревают Т-лимфоциты. Он же – источник пептидных гормонов, присутствующих в кровотоке.

Токсины бактериальные – факторы, обуславливающие вирулентность микроорганизмов; связанные с клеткой – эндотоксины; выделяемые в растворимой форме – экзотоксины.

Toll-рецепторы (TLR1-11), трансмембранные белки (перевод – «колокольный звон», пошлина) – группа рецепторов (у человека более 10), присутствующих на лейкоцитах (макрофагах, нейтрофилах, лимфоцитах), а также дендритных клетках, эпителиоцитах, других клетках и «узнающих», связывающих различные, прежде всего бактериальные патогены-антигены: пептидогликаны – TLR-2, ЛПС – TLR-4, липопротеины, гликолипиды, липотейхоевые кислоты, маннаны грибов. Сигналы от таких взаимодействий через цитоплазматический хвост рецептора, гомологичного рецептору ИЛ-1, активируют нуклеарный фактор – NF-κB, который переносится в ядро и индуцирует транскрипцию генов цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНОα и др.

Трансплантационный иммунитет – иммунная реакция на трансплантацию чужеродных (аллогенных или ксеногенных) тканей и органов, обычно завершающаяся их отторжением.

Трансформирующий фактор роста-β (TGFβ) – цитокин, подавляющий пролиферацию клеток, супрессорный фактор.

Тучные клетки – клетки тканей, имеют высокоаффинные рецепторы для IgE-антител, а связывание с ними аллергена вызывает дегрануляцию тучных клеток с выбросом *гистамина* и других медиаторов.

Т-хелперы – субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессируют корецептор CD4, участвующий в распознавании молекул HLA II класса; Th1 – ответственны за стимуляцию Т-клеточного, Th2 – антительного иммунного ответа.

Фагоцитоз – поглощение и переваривание нейтрофилами и макрофагами частиц, в том числе микроорганизмов.

Факторы некроза опухоли (ФНО) – цитокины, ФНО α , продуцируемый макрофагами и другими клетками, вызывает проявления токсического шока и кахексии.

Фолликул лимфоидный – структура в лимфоидных органах, ответственная за развитие гуморального В-иммунного ответа.

Хемокины – цитокины, хемотаксины клеток системы иммунитета, привлекающие лейкоциты.

Хемотаксис – направленное движение клеток, обусловленное действием веществ-хемотаксинов, хемокинов и других пептидов.

Хоминг («домашний инстинкт») – способность рециркулирующих лимфоцитов поселяться в определенных лимфоидных органах за счет экспрессии рецепторов – «молекул хоминга» (*селектинов, адгезинов*).

Циклоспорин А – иммуносупрессант, угнетающий активированные лимфоциты, прерывает внутриклеточный активационный сигнал, формирует комплекс с циклофилином (иммунофилин), который связывается с кальциневрином, что препятствует образованию транскрипционного фактора NF-AT и активации гена ИЛ-2.

Цитокины – биоактивные молекулы активированных клеток системы иммунитета, обеспечивающие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, воспалении, иммунном ответе.

Цитотоксические Т-лимфоциты – см. Т-киллеры.

Чужеродность – генетически обусловленное свойство антигенов, отличающее их от молекул данного типа.

Эозинофилы – лейкоциты, созревают под влиянием ИЛ-5, количество их увеличено при аллергии (>3%); содержащиеся в крови и тканях; имеют крупные ацидофильные гранулы, содержащие основной белок и другие медиаторы.

Эпитоп (антигенная детерминанта) – часть молекулы антигена, комплементарная активному центру антител или Т-клеточному рецептору.

Дополнительная литература

1. Авцын А.П., Жаворонков Р.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека, М. 1991, 495 с.
2. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант, 2002, 416 с.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002, 320 с.
4. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, «Медицина», 1997, 287 с.
5. Генералов И.И. Абзимная активность иммуноглобулинов. Витебск, 2000, 152 с.
6. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., 1998, 251 с.
7. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология, МИА. Москва, 2003.
9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М., – Медицина, 1996.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В., Ворновский В.А., Караулов А.В. 1000 формул клинической иммунологии. М., Медицина для всех, 2003, 332 с.
11. Земсков А.М., Сергеев Ю.В., Караулов А.В. и др. Немедикаментозная иммунокоррекция. М НАМ, 2002, 263 с.
12. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. С.-Петербург: 2000, 557 с.
13. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения /Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2001, 105 с.
14. Инфекционные болезни. Под ред. В.И. Покровского, 1996. – 527 с.
15. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей. *Int. J. Immunorehab.* 1998; 10: 54-65.
16. Караулов А.В. (ред.) Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2002, 651 с.
17. Караулов А.В., Сидоренко И.В. Первичные иммунодефициты: диагностика, клиника и лечение. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. А.В. Караулова. Т.1, Москва 2000: 11-21.
18. Клиническая иммунология. Под ред. Е. И. Соколова. М.; Медицина: 1998.
19. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Природная композиция цитокинов (суперлимф) в топической иммунокоррекции. Аллергия, астма и клин. иммунол. 2000; №7: 25-27.
20. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. Цитокины и воспаление 2002; 1; №1: 5-8.
21. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. СО РАМН, Новосибирск, 1999, 250 с.
22. Корнева Е.А. Иммунофизиология, М., 1993.
23. Лебедев К.А., Понякина. Иммунная недостаточность. М., 2003, 440 с.
24. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. М., Медицина, 1986, 255 с.
25. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001, 192 с.
26. Медуницын Н.В. Вакцинология, М., Триада-Х, 1999, 272 с.
27. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Профилактическая иммунология. Москва, «Триада», 2004, 448 с.
28. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. М.: Медицина, 2002, 159 с.
29. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. Мн.: Беларусь, 1987, 223 с.
30. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн. 1991, 511 с.
31. Новиков Д.К. Медицинская иммунология, Мн., 2005, 234 с.
32. Новиков Д.К. Противоопухолевые реакции лейкоцитов. Мн., 1998, 215 с.
33. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.; 1996, 244 с.
34. Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д., Деркач Ю.Н. Основы иммунокоррекции. Витебск 1998, 106 с.
35. Першин Б.Б. Вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М., 1994.
36. Петров Р.В. Иммунология. М.: 1987, 367 с.

37. Петров Р.В., Орадовская Н.В. Эпидемиология иммунодефицитов. Обзор инф ВНИМИ. Серия: Мед. генетика и иммунология. Т.3 М.; 1988.
38. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Новые данные о клинических аспектах применения иммуномодулятора полиоксидония. Сб. трудов. Совр. проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакол. 2002; Т.1: 127-133.
39. Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И., Рубцов И.В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. М.; 1979.
40. Ройт А., Бростгофф Дж., Мейл Д. Иммунология, М.: Мир, 2000, 581 с.
41. Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В. Иммуногеронтология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005.
42. Семенов Б.Ф., Воробьев А.А., Егорова Н.Б. и др. Ожидаемые перспективы вакцинологии 2000 года. В кн.: Фундаментальные направления молекулярной медицины. С.-Петербург, 2005, с. 328-394.
43. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М., Медицина – Здоровье, 2003, 237 с.
44. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. М., Бином, 2003, 439 с.
45. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Мн., 2000.
46. Титов Л.П. Иммунология: терминологический словарь. – Мн.: Бел. наука, 2004, 351 с.
47. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. I-II. С.-Петербург; Наука: 2000.
48. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. III-IV. С.-Петербург; Наука: 2001, 245 с.
49. Хаитов Р. М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: 2000, 430 с.
50. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН 2001, 223 с.
51. Хаитов Р.М., Игнатъева Р. СПИД. М.: Медицина, 1994.
52. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. Иммунология 1999; 1: 14-17.
53. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М., 1995.
54. Хитров Н.К., Саркисов Д.С., Пальцев М.А. (ред.). Руководство по общей патологии человека. М., Медицина 1999, 724 с.
55. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Под ред. Кокосова А.Н. СПб.: Издательство «Лань», 2002, 283 с.
56. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Клитин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология, Екатеринбург: 2002, 257 с.
57. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Баландина О.Н. и др. Иммунокоррекция при ранении глаза. Екатеринбург: УрО РАН, 2001, 146 с.
58. Чиркин В.В., Семенов В.Ф., Карандашов В.И. Вторичные иммунодефициты. М., Медицина, 1999, 244 с.
59. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., Агар, 1997, 431 с.
60. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.; Медицина: 1999, 606 с.
61. Clinical immunology. Ed. J. Bradley and J. McCluskey. Oxford University Press, 1997.
62. Genomics, proteomics and vaccines. England: G. Grani, J. Wiley&Sons, Ltd., 2004. – 313 с.
63. Janeway C.A., Travers P. Immunology. The immune system in health and disease (3d ed.). Current biology limited /Garland Publishing Inc. – 1997.
64. Molecular immunology /Ed. by Hames B.D., Glover D.M. – Oxford Univ. Press. – 1996.
65. Paul W.E. Fundamental immunology. – Lippincott-Raven, New York, 1999.
66. Primary Immunodeficiency Disiases. Report of a WHO Scientific Group. Clin-Exper-Immunol. 1997; 109 (Suppl): 1-28
67. Rosen F.C., Seligmn M. Immunodeficiencies. Harvard Acad. Publ. Chur. 1993.

Электронные журналы по иммунологии

Annual Review of Immunology –
<http://immunol.annualreviews.org>

Clinical Reviews in Allergy & Immunology –
humana@humanapr.com

Human Immunology –
<http://www.elsevier.co.jp:80/mca/publications/store/50/5/7/6/3/>

Immunity –
<http://www.immunity.com>

Immunology Today –
<http://it.trends.com>

Immunologic Research –
humana@humanapr.com/humanapress.com

Immunological Reviews –
<http://www.munksgaarddirect.dk/nsr/munksgaard/>

Immunology Today –
<http://www.elsevier.nl/homepage/sab/ito/>

International Archives of Allergy and Immunology –
<http://www.karger.com/journals/iaa/iaades.htm>

Journal of Allergy and Clinical Immunology –
<http://www.l.mosby.com/mosbyscripts/mosby.dill?action=searchDB&searchDBfor=home&id+ai>

Journal of Immunology –
<http://www.jimmunol.org>

Modern Aspects of Immunobiology –
<http://www.BIOSys.de>

New England Journal of Medicine –
<http://www.nejm.org/content/index.asp>

Immunologist –
<http://www.hhpub.com/journals/immunologist/index.html>

Trends in Immunology –
<http://immunology.trends.com>

Электронные базы научной информации по иммунологии

I. МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕРВЕРЫ

BioMedNet –

<http://www.biomednet.com/>

National Center Biotechnology Information –

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Institute for Scientific Information –

<http://www.isinet.com>

II. БАЗЫ ДАННЫХ

HIV Molecular Immunology Database –

<http://hiv-web.lani.gov/immuno/immunomain.html>

CD antigens –

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PROW/>

Cells –

<http://www.atcc.org/> <http://www.ist.unique.ic/db/descat5.html>

Cytokines –

<http://www.lmb.uni-muenchen.de/groups/ibelgaufts/cytokines.html>

Flow Cytometry –

<http://www.bio.umass.edu/msbfacts/flowcat.html>

ImmunoGeneTics –

<http://imgt.cnusc.fr:8104/>

Kabat Database of Sequences of Proteins of Immunological Interest –

<http://immuno.bme.nwu.edu/>

Major Histocompatibility Complex –

<http://histo.cryst.bbk.ac.uk/>

Protein Sequences and Structure –

<http://www.seqnet.dl.ac.uk/databases.html>

Vaccines –

<http://vaccines.com>

Web-страницы

AIDS Page –

<http://aids.nyhallsci.org/>

Allergy –

<http://allergy.mcg.edu/http://allergyweb.com/>

Antibody Resource Page –

<http://www.antibodyresource.com/http://www.biochem.ucl.ac.uk/-martin/abs/>

Apoptosis Online –

<http://www.apopnet.com/>

Complement Home Page –

<http://www.complement.org>

Cliniweb International – Immunologic Diseases –

<http://www.ohsu.edu/diniweb/C20/>

Cytokine Home Page –

<http://www.psynix.co.uk/cytweb/index.html>

Immunohistochemistry Home Page –

<http://immunc.hypermart.net>

Immunology Lectures –

<http://ntri.tamuk-edu/immunology/immunology.html>

Immunology Link Home Page –

<http://www.ImmunologyLink.com>

Integrin Page –

<http://www.geocities.com/CapeCanaveral/9629/>

Macrophage Home Page –

<http://www.path.ox.ac.uk/sg>