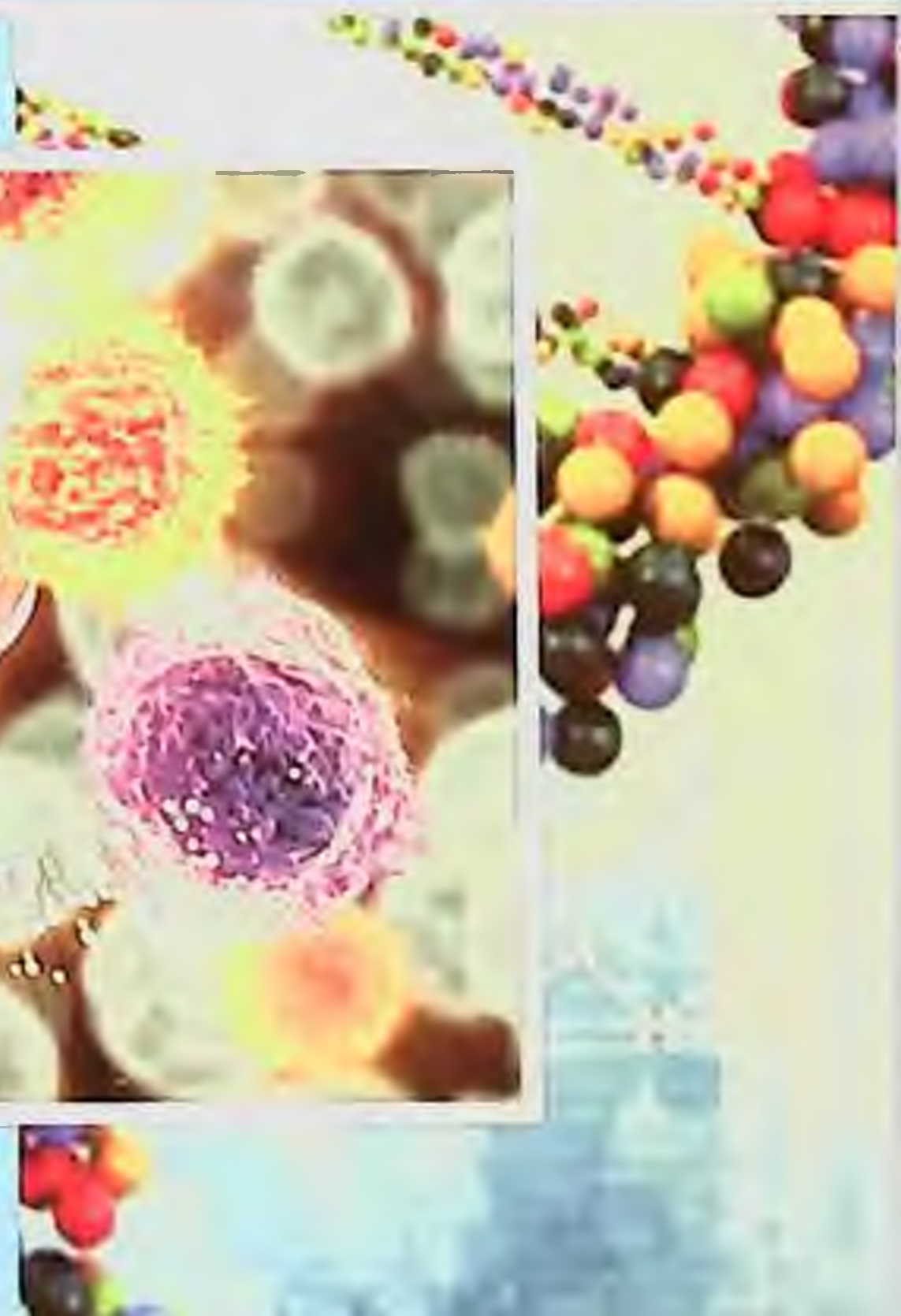
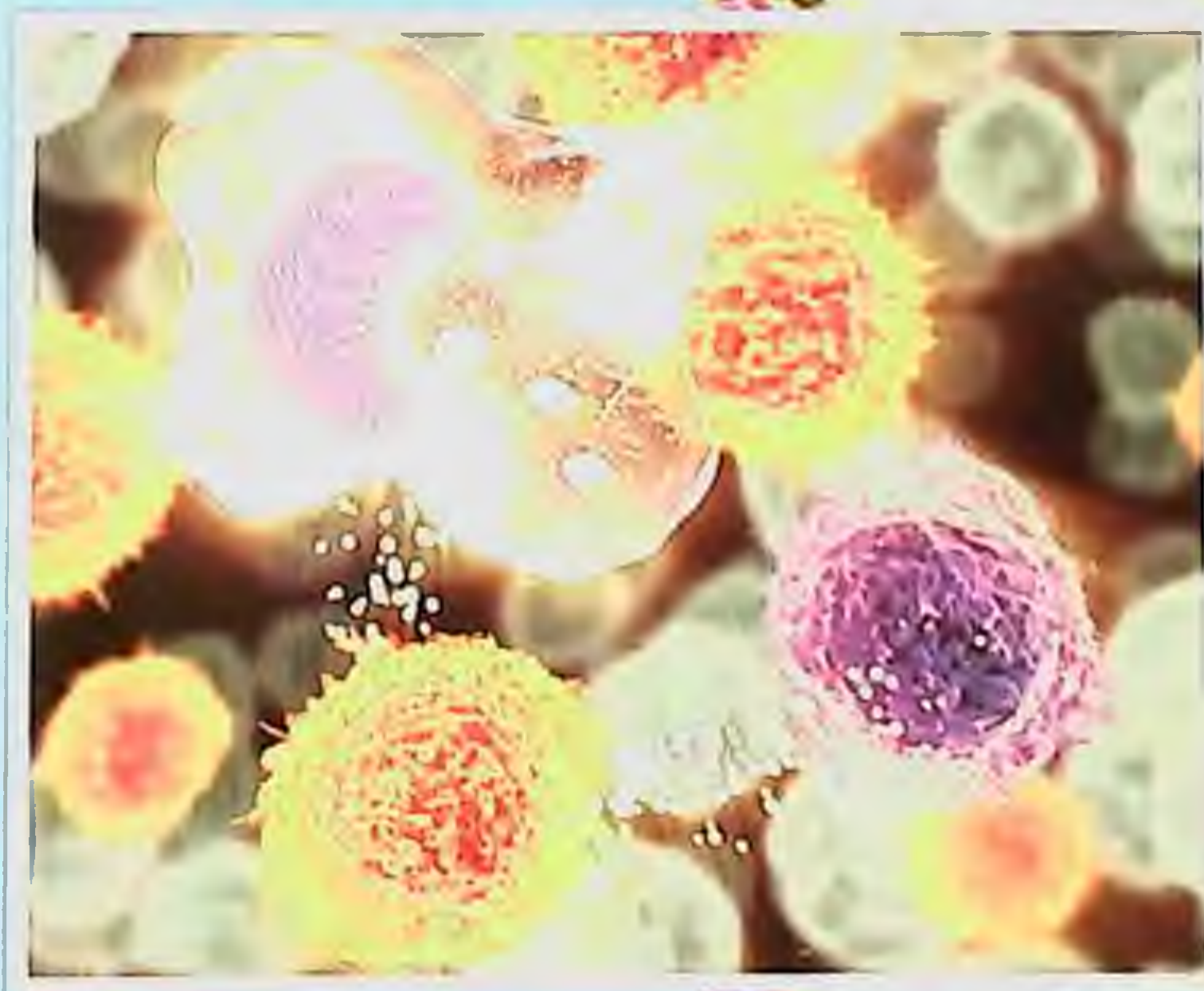


Алиев Ш.Р.,
Заятчиева М.В.,
Туйчиева Л.Н.,
Арипова Т.У.,
Алиев А.Ш.



КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ



Алиев Ш.Р., Залялиева М.В., Туйчиев Л.Н.,
Арипова Т.У., Алиев А.Ш.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Учебник по клинической иммунологии

*Для направления
Медико-биологическое дело-5510900*



ТАШКЕНТ
«O‘ZKITOBSAVDONASHRIYOTI»
2020

Составители:

Алиев Ш. Р. – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ТМА.

Залялиева М.В. – д.б.н., профессор, зав. лаборатории иммунодиагностики Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Туйчиев Л.Н. – д.м.н., профессор, ректор ТМА, зав.кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней.

Арипова Т.У. – д.м.н., профессор директор Института иммунологии и геномика человека АН РУз.

Алиев А.Ш. – ассисент кафедры кожных и венерических болезней ТМА

Рецензенты:

Нурузова З.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ТМА.

Ахмедова А.А. – д.м.н. зав. лабораторией фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Камалов З.С. – д.м.н., профессор, зав. лабораторией детских иммунопатологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Предисловие	7
ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ.....	8
1.1. Общие сведения об иммунитете.....	8
1.2. Иммунная система.....	28
1.3. Врожденный (естественный) иммунитет	34
1.4. Приобретенный иммунитет (пи)	41
1.5. Четыре вида иммунной защиты	50
1.6. Иммуногенетика человека. Система аво и hla.....	58
1.7. Групповые факторы эритроцитов. Системы аво. rhesus.	59
1.8. Hla-система.....	62
ЧАСТЬ 2. ИММУНОПАТОЛОГИЯ.	66
2.1. Гиперчувствительность (аллергия).....	66
ЧАСТЬ 3. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.....	76
3.1. Вторичные иммунодефициты	79
3.2. Инфекции	82
3.3. Острые респираторные инфекции.....	92
3.4. Дизентерия	94
3.5. Сифилис.....	95
3.6. Туберкулез	96
3.7. Гнойные инфекции.....	96
3.8. Серозный средний отит.....	97
3.9. Хронический гнойный средний отит.....	98
3.10. Бактерионосительство.....	99
3.11. Грибковые инфекции.....	99
3.12. Протозойные инфекции	100
3.13. Аутоиммунные расстройства	114
3.14. Характеристика аутоиммунных заболеваний.....	117
ЧАСТЬ 4. ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	127
4.1. Иммунопролиферативные заболевания	129
4.2. Лимфогранулематоз (болезнь ходжкина, лгм).....	129
4.3. Неходжкинские лимфомы.....	132

LT- α – лимфотоксин- α (ранее носил название ФНО β).

MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue – Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми

MHC – Major Histocompatibility Complex (главный комплекс гистосовместимости).

NK – **Natural killer** – натуральный (естественный) киллер.

PAMP – Pathogen-Associated Molecular Patterns -молекулярный паттерн, ассоциированный с патогенностью.

PRR – Pattern Recognition Receptor – паттерн распознающий рецептор.

TCR – Т-клеточный рецептор.

TGF- β – Transforming grows factor – трансформирующий фактор роста

TLR – Toll-like receptor.

Treg – регуляторные Т-лимфоциты.

ХАГ – хронический активный гепатит

ХРФ – хронический рецидивирующий форма

ПРЕДИСЛОВИЕ

Наука об иммунитете продолжает развиваться, с каждым днем объем знаний человечества по этому вопросу расширяется.

Ежедневно у каждого из нас формируются раковые клетки, нас атакуют бактерии и вирусы. И нас спасает наш иммунитет, который нейтрализует атипичные клетки, споры плесневых грибов, разрушает патогенные бактерии и вирусы.

Прогрессивное развитие, обновление практической медицины в настоящее время напрямую связаны с иммунологией. Знания по иммунологии особенно актуальны, потому что на их основе строятся средства активного воздействия на патологические процессы, болезни или профилактику.

В данном учебнике в доступной форме обобщены современные основы иммунологии. Учебник состоит из трех частей. Первая часть «Общая иммунология» посвящена структуре и функции иммунной системы. Во второй части «Иммунопатология» описаны заболевания иммунной системы: первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные, иммунопролиферативные, аллергические заболевания. Описаны основы противоопухолевого иммунитета, возрастные особенности иммунной системы.

В ХХII части учебника описаны основы иммунотерапии и иммунопрофилактики и оценка иммунной системы человека.

Учебник рассчитан на студентов медицинских и биологических вузов, начинающих специалистов- иммунологов, слушателей курсов специализации и усовершенствования врачей.

Авторы будут благодарны всем, кто укажет на недостатки, задаст новые вопросы, которые самым внимательным образом будут рассмотрены.

ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ.

1.1. Общие сведения об иммунитете.

До середины 20 века термин «иммунитет» означал резистентность организма по отношению к возбудителям инфекционных заболеваний (микробы, вирусы, простейшие). Полвека назад термин приобрел более широкое значение, обозначив активную реакцию, направленную на элиминацию из организма любой генетически чужеродной субстанции («чужие» клетки, ткани, органы). В основе иммунитета лежит распознавание «своего» и «чужого» и вытеснение «чужого» с помощью специальных механизмов, охраняющих постоянство внутренней среды организма (гомеостаза). Любые инородные субстанции, вторгающиеся в организм, обозначаются как антигены.

Антигены – это высокомолекулярные соединения. При попадании в организм вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами.

Классификация антигенов.

По происхождению:

1) естественные (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, бактериальные экзо- и эндотоксины, антигены клеток тканей и крови);

2) искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);

3) синтетические (синтезированные полиаминокислоты, полипептиды).

По химической природе:

1) белки (гормоны, ферменты и др.);

2) углеводы (декстран);

3) нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК);

4) конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);

5) полипептиды (полимеры -аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);

6) липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, но, соединившись с белками сыворотки крови, они приобретают антигенные свойства).

По генетическому отношению:

1) аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);

2) изоантигены (происходят от генетически идентичного донора);

3) аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);

4) ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

В зависимости от способности вовлекать в иммунный ответ Т –лимфоциты. Выделяют тимусзависимые тимуснезависимые антигены.

1) Тимусзависимые антигены. Большинство природных антигенов принадлежат к группе тимусзависимых. Это значит, что полноценное развитие иммунного ответа на такие антигены развивается только при подключении Т-лимфоцитов, т.е. происходит в результате взаимодействия Т- и В –лимфоцитов.

2) Тимуснезависимые антигены (ТН). Активируют непосредственно В-клетки без помощи Т- клеток. В зависимости от способа активации В –лимфоцитов выделяют две группы тимуснезависимых антигенов: антигены 1-го типа (ТН1-антигены) и антигены 2-го типа (ТН2-антигены). ТН1-антигены вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов. Примером таких антигенов может служить липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерии. ТН2-антигены представлены крупными полисахаридными молекулами с повторяющимися антигенными детерминантами (например флагелин бактерий); они вызывают перекрестное сшивание антигенраспознающих рецептров В-лимфоцитов и активацию этих клеток, одноко при этом требуется цитокиновая помощь. В результате этих вза-

имодействий В –лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие IgM и IgG2, не формируют длительную иммунную память. TH2 антигены активируют преимущественно В1 –клетки, локализованные в основном в полостях тела (брюшной и плевральной) и *lamina propria*.

Выделяют также:

1) внешние (экзо) антигены; попадают в организм извне. Это микроорганизмы, трансплантированные клетки и чужеродные частицы, которые могут попадать в организм алиментарным, ингаляционным или парентеральным путем;

2) внутренние (эндо) антигены; возникают из поврежденных молекул организма, которые распознаются как чужие;

3) скрытые (ауто) антигены – определенные антигены (например, нервная ткань, белки хрусталика и сперматозоиды); анатомически отделены от иммунной системы гистогематическими барьерами в процессе эмбриогенеза; толерантность к этим молекулам не возникает; их попадание в кровоток может приводить к иммунному ответу.

Иммунологическая реактивность против измененных или скрытых собственных антигенов возникает при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Свойства антигенов:

1) антигенность – способность вызывать образование антител;

2) иммуногенность – способность создавать иммунитет;

3) специфичность – антигенные особенности, благодаря наличию которых антигены отличаются друг от друга. Гаптены – низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунной реакции, но при связывании с высокомолекулярными молекулами приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны вызывать иммунный ответ после связывания с белками организма.

Антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию, называются аллергенами.

Инфекционные антигены – это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших.

Существуют следующие разновидности бактериальных антигенов:

1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);

2) видоспецифические (встречаются у различных представителей одного вида);

3) типоспецифические (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары – внутри одного вида).



Рисунок 1. Антигены бактерий и вирусов

В зависимости от локализации в бактериальной клетке различают:

1) O – АГ – полисахарид; входит в состав клеточной стенки бактерий. Определяет антигенную специфичность липополисахарида клеточной стенки; по нему различают сероварианты бактерий одного вида. O – АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1–2 ч), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом);

2) липид А – гетеродимер; содержит глюкозамин и жирные кислоты. Он обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью;

3) H – АГ; входит в состав бактериальных жгутиков, основа его – белок флагеллин, термолабилен;

4) К – АГ – гетерогенная группа поверхностных, капсульных антигенов бактерий. Они находятся в капсуле и связаны с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки;

5) токсины, нуклеопротеины, рибосомы и ферменты бактерий.

Антигены вирусов:

1) суперкапсидные антигены – поверхностные оболочечные;

2) белковые и гликопротеидные антигены;

3) капсидные – оболочечные;

4) нуклеопротеидные (сердцевинные) антигены.

Все вирусные антигены Т-зависимые.

Протективные антигены – это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторного инфицирования данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных антигенов в организм:

1) через поврежденную и иногда неповрежденную кожу;

2) через слизистые оболочки носа, рта, ЖКТ, мочеполовых путей.

Гетероантигены – общие для представителей разных видов антигенные комплексы или общие антигенные детерминанты на различающихся по другим свойствам комплексах. За счет гетероантигенов могут возникать перекрестные иммунологические реакции.

У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению антигены. Эти явления называются антигенной мимикрией.

Суперантигены – это особая группа антигенов, которые в очень малых дозах вызывают бессмысленную поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины, некоторые вирусы (ВИЧ, ВЭБ, бешенства). Суперантиген может связать более 80% иммуноглобулинов крови. При этом иммуноглобулины теряют способность связывать специфические антигены.

Кластеры дифференцировки АГ.

Кластеры дифференцировки CD (от англ. cluster of differentiation, cluster designation) – обозначения мембранных (поверхностных) клеточных антигенов. CD-антигены определяют клеточный фенотип и могут являться индикаторами функциональной активности клетки. Значение этих молекул разнообразно. Они служат рецепторами или лигандами (молекула, которая взаимодействует с рецептором), участвующими во взаимодействии клеток между собой, ионными каналами или являются молекулами адгезии. Поверхностных молекул большое множество, поэтому для простоты их обозначают буквами CD, после которых указывают цифры – номер, присвоенный молекуле (например, CD4, CD80 и т.д.). Регулярно проводятся Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshop – конференции по согласованию принятой номенклатуры (первая была в Париже в 1982 г.). Список CD-антигенов постоянно пополняется и к настоящему времени содержит свыше 350 наименований.

Антитела (иммуноглобулины) – это белки, которые синтезируются под влиянием антигена и специфически с ним реагируют.

Структура иммуноглобулинов. Они состоят из полипептидных цепей. В молекуле иммуноглобулина различают четыре структуры: а) первичную – это последовательность определенных аминокислот. Она строится из нуклеотидных триплетов, генетически детерминируется и определяет основные последующие структурные особенности;

б) вторичную (определяется конформацией полипептидных цепей);

в) третичную (определяет характер расположения отдельных участков цепи, создающих пространственную картину);

д) четвертичную – из четырех полипептидных цепей возникает биологически активный комплекс. Цепи попарно имеют одинаковую структуру.

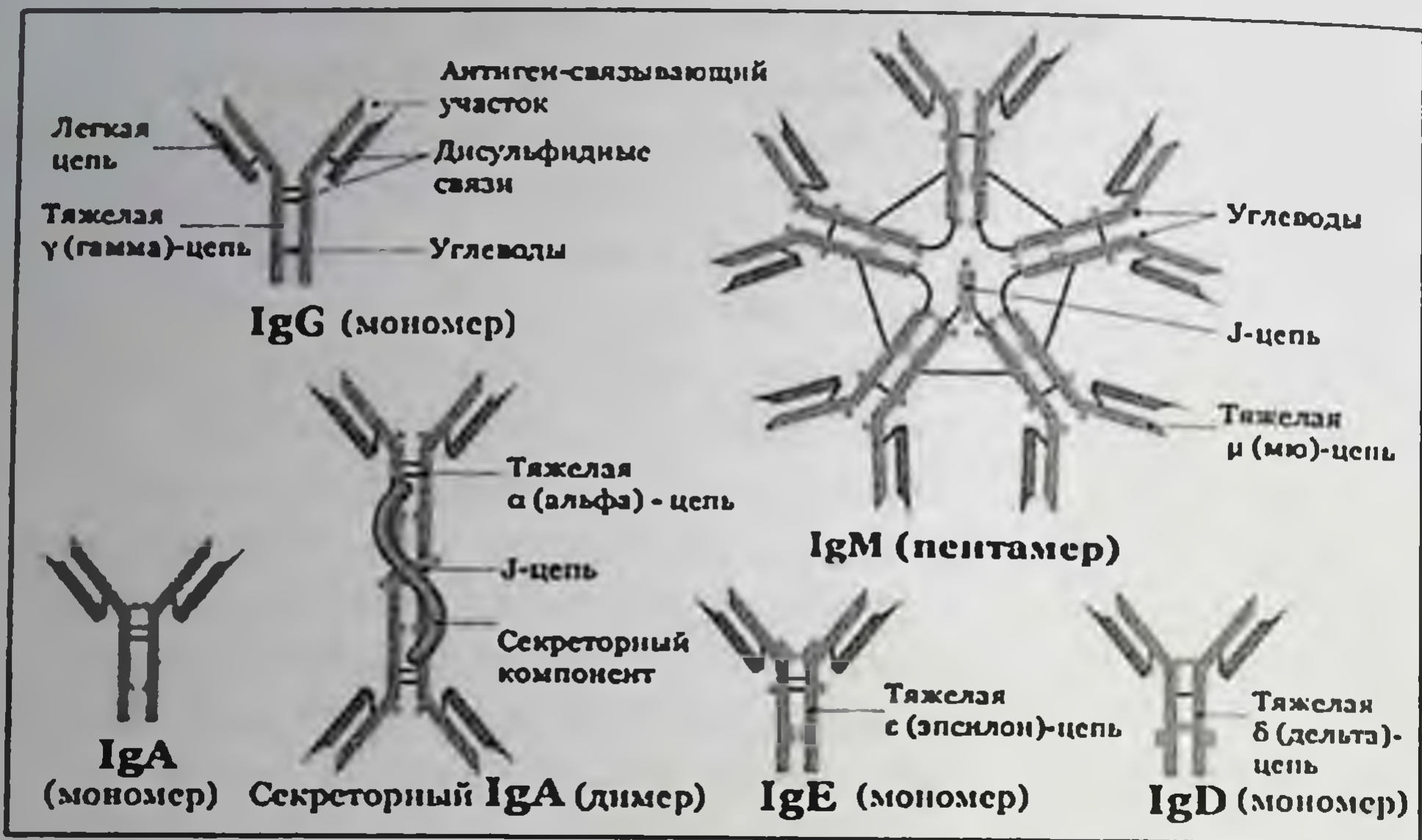


Рисунок 2. Строение иммуноглобулинов.

Большинство молекул иммуноглобулинов составлено из двух тяжелых (H) цепей и двух легких (α) цепей, соединенных дисульфидными связями (рисунок-1). Легкие цепи состоят или из двух β-цепей, или из двух λ-цепей. Тяжелые цепи могут быть одного из пяти классов (IgA, IgG, IgM, IgD и IgE). Каждая цепь имеет два участка:

1) постоянный. Остается постоянным в последовательности аминокислот и антигенности в пределах данного класса иммуноглобулинов;

2) переменный. Характеризуется большой непостоянностью последовательности аминокислот; в этой части цепи происходит реакция соединения с антигеном. Каждая молекула IgG состоит из двух соединенных цепей, концы которых формируют два антигенсвязывающих участка.

На переменном участке каждой цепи имеются гипервариабельные участки: три в легких цепях и четыре в тяжелых. Разновидности последовательности аминокислот в этих гипервариабельных участках определяют специфичность антитела. При определенных условиях эти гипервариабельные области могут также выступать в роли антигенов (идиотипов).

В молекуле иммуноглобулина меньше двух антигенсвязывающих центров быть не может, но один может быть завернут внутрь молекулы – это неполное антитело. Оно блокирует антиген, и тот не может связаться с полными антителами.

При энзиматическом расщеплении иммуноглобулинов образуются следующие фрагменты:

1) Fc-фрагмент содержит участки обеих постоянных частей; не обладает свойством антитела, но имеет сродство с комплементом;

2) Fab-фрагмент содержит легкую и часть тяжелой цепи с одним антигенсвязывающим участком, обладает свойством антитела;

3) F(ab)T2-фрагмент состоит из двух связанных между собой Fab фрагментов.

Другие классы иммуноглобулинов имеют такую же основную структуру. Исключение – IgM: является пентамером (состоит из пяти основных единиц, связанных в области Fc -концов), а IgA – димер.

Классы иммуноглобулинов и их свойства

Существует пять классов иммуноглобулинов у человека.

Имуноглобулины G – это момеры, включающие в себя четыре субкласса (IgG1; IgG2; IgG3; IgG4), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Антитела субклассов IgG1 и IgG4 специфически связываются через Fc-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), а благодаря Fc-фрагментам взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов, способствуя фагоцитозу возбудителя. IgG4 участвует в аллергических реакциях и неспособен фиксировать комплемент.

Свойства иммуноглобулинов G:

1) играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях;

2) проникают через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденных;

3) способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент, участвовать в реакции преципитации.

Иммуноглобулины М включают в себя два субкласса: IgM1 и IgM2.

Свойства иммуноглобулинов М:

- 1) не проникают через плаценту;
- 2) появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите;
- 3) способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент;
- 4) играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза;
- 5) образуются на ранних сроках инфекционного процесса;
- 6) отличаются высокой активностью в реакциях агглютинации, лизиса и связывания эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

Иммуноглобулины А – это секреторные иммуноглобулины, включающие в себя два субкласса: IgA1 и IgA2. В состав IgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов. Свойства иммуноглобулинов А:

- 1) содержатся в молоке, молозиве, слюне, слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче;
- 2) участвуют в местном иммунитете;
- 3) препятствуют прикреплению бактерий к слизистой;
- 4) нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и комплемент.

Иммуноглобулины Е – это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало. К этому классу относится основная масса аллергических антител – реагинов. Уровень IgE значительно повышается у людей, страдающих аллергией и зараженных гельминтами. IgE связывается с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов.

Свойства иммуноглобулинов Е: при контакте с аллергеном образуются мостики, что сопровождается выделением БАВ, вызывающих аллергические реакции немедленного типа.

Иммуноглобулины Д – это мономеры. Функционируют в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена

Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. Свойства иммуноглобулинов D:

- 1) участвуют в развитии местного иммунитета;
- 2) обладают противовирусной активностью;
- 3) активируют комплемент (в редких случаях);
- 4) участвуют в дифференцировке В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа;
- 5) участвуют в аутоиммунных процессах.

Неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи.

Кожные покровы и слизистые оболочки являются основными зонами контакта макроорганизма с микроорганизмами, в том числе патогенными. В подавляющем большинстве случаев инфекционные агенты попадают в организм через слизистые оболочки трех основных трактов –пищеварительного, дыхательного и мочеполового, реже через кожные покровы. Это обусловлено тем, что совокупная площадь поверхности слизистых оболочек организма во много раз превосходит поверхность кожи.

Слизистые оболочки пищеварительного тракта имеют наибольшую площадь – около 300 м², примерно 80 м² составляет поверхность слизистых респираторного тракта, чуть менее 20 м² – мукозальная поверхность мочеполовой системы, слезных и молочных желез. Площадь кожного покрова у взрослых колеблется в пределах 1,2-2,0 м².

Таким образом, слизистые оболочки и кожа являются первым барьером на пути проникновения патологических агентов внутрь организма. Именно здесь развиваются ранние иммунологические события при инфекционных процессах, однако механизмы защиты от внешней агрессии у них несколько отличаются. Первая линия обороны – это не иммунные или неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи (таблица 1).

Наружный слой слизистых оболочек представлен однослойным (иногда многорядным) эпителием, под ним располагается слой рыхлой соединительной ткани (*Lamina propria*), который

богат кровеносными и лимфатическими сосудами, а также клетками иммунной системы. Наружный слой кожи представлен многослойным ороговевающим эпителием – эпидермисом. Кератиноциты эпидермиса, находящиеся на разных стадиях дифференцировки, располагаются над базальной мембраной в несколько слоев. Под эпидермисом располагается дерма, или собственно кожа, которая представляет собой достаточно толстый слой соединительной ткани, который обильно снабжен сосудами, нервными окончаниями, железами, клетками, в том числе иммунной системы.

Таблица 1

Неспецифические факторы защиты от инфекционных агентов

Защитные факторы	Кожа	ЖКТ	Легкие	ноза/Нос/ Полость рта
Механические	Плотный слой эпителиальных клеток			
	Движение воздуха или жидкости		Движение слизи ресничками	Слезы, носовые реснички
Химические	Жирные кислоты	Низкая рН ферменты (пепсин)	α-дефензины Кателицидины	Ферменты в слезах и слюне (лизоцим)
(антибактериальные пептиды)	β-дефензины Ламеллярные тельца Кателицидины	α-дефензины RegIII (лектицидин) Кателицидины		Гистатины β-дефензины
Биологические	Нормальная микробиота			

Механические факторы защиты. Несколько слоев эпителиальных клеток в коже, плотный слой эпителиальных клеток в слизистых, тесно прилегающих друг к другу, механически отграничивают внутреннюю среду организма от внешней. Инфицирование слизистых и кожи возможно только тогда, когда патоген колонизирует или проникает через эти барьеры при нарушении их целостности. Кроме этого, регулярное слущивание верхних слоев эпидермиса способствует удалению имеющихся

на поверхности кожи микробов и инфицированных вирусами клеток. Именно поэтому через кожу поступает значительно меньше чужеродного материала, чем через слизистые оболочки. Движение жидкостей (слизи и секретов) и воздуха также являются механическим препятствием проникновению инфекционных агентов. Так, бокаловидные клетки эпителия слизистых секретируют слизь, содержащую большое количество гликопротеинов (муцинов), которые обуславливают ее вязкость. Слизь обволакивает микроорганизмы и тем самым предотвращает адгезию к эпителию. Ритмичные направленные движения ресничек эпителия респираторного тракта обуславливают движение слизи (мукоцилиарный клиренс), что способствует удалению микробов из организма. Перистальтические движения кишечника способствуют как продвижению пищи, так и удалению из организма инфекционных агентов вместе с неперевааренными остатками еды и слизью. Слизь, выделяемая из влагалища, также способствует удалению микроорганизмов. Кроме того слизь защищает эпителий слизистых и нижележащие слои от воздействия энзимов и токсинов.

С поверхности слизистых ротовой полости, урогенитального тракта и конъюнктивы микробы удаляются с помощью смывания соответствующими секретами. Слезы механически смывают с конъюнктивы, попавшие на нее чужеродные агенты. Турбулентное движение воздуха, возникающее при кашле и чихании, также способствует освобождению слизистых от возбудителей.

Химические факторы защиты.

Кислая среда желудка (соляная кислота), пищеварительные энзимы,

желчь и жирные кислоты, содержащиеся в желудочно-кишечном тракте, создают химический барьер на пути проникновения инфекции. К химическим факторам, препятствующим размножению бактерий также относят слабокислую рН кожи (органические кислоты секрета потовых желез) и слизистой влагалища (молочная кислота, синтезируемая нормальной флорой влагалища). Важную роль в защите слизистых играют *антибактериальные пептиды*, к которым относятся энзимы, дефензины,

кателецидины, гистатины и лектины. Наиболее изученные антимикробные энзимы это лизоцим и секреторная фосфолипаза А2. Они секретируются эпителиальными клетками и фагоцитами, содержатся в слезах, слюне и некоторых других жидкостях. Механизм действия этих веществ различен и связан с особенностями строения клеточной стенки бактерий. Клеточная стенка грамположительных бактерий состоит из двух слоев: внутренний – цитоплазматическая клеточная мембрана (бислой фосфолипидов), внешний – слой пептидогликанов. Пептидогликаны клеточной стенки представляют собой плотную трехмерную сеть, состоящую из чередующихся между собой остатков N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и N-ацетилмурамиловой кислоты (MurNAc), связанных пептидными мостиками. В сеть пептидогликана встроены молекулы тейхоевой и липотейхоевой кислот, который связывают слой пептидогликана с цитоплазматической мембраной. У грамотрицательных бактерий также есть эти два слоя, но над тонким слоем пептидогликана находится третий – липидный слой, состоящий из липополисахаридов и протеинов. Липидный слой защищает пептидогликаны от прямого действия ферментов.

Механизм действия лизоцима основан на разрушении пептидных связей между остатками GlcNAc и MurNAc – в результате нарушается целостность пептидогликанового слоя и обнажается цитоплазматическая мембрана клетки.

Фосфолипаза А2 в свою очередь разрушает нижний слой клеточной стенки бактерий – цитоплазматическую клеточную мембрану, что приводит к гибели микроба. Очевидно, что лизоцим будет более эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов, у которых пептидогликановый слой доступнее, чем у грамотрицательных бактерий.

Дефензины представляют собой филогенетически самый древний класс антимикробных агентов, которые имеются не только у млекопитающих, но даже у насекомых и растений. Механизм действия дефензинов схож действием фосфолипазы. Гидрофобная положительно заряженная молекула дефензина легко встраивается в отрицательно заряженный билипидный

слой клеточной мембраны, а далее за счет сил отталкивания, возникающих между одинаково заряженными молекулами дефензина, цитоплазматическая мембрана буквально разрывается – формируется пора, через которую бактерия теряет важные компоненты и погибает.

Кателецидины также являются пептидами и по своему строению незначительно отличаются от дефензинов. Кателицидины у человека кодируются только одним геном и не имеют такого разнообразия субсемейств как дефензины. Кателецидины синтезируются нейтрофилами, макрофагами, кератиноцитами кожи, а также эпителиальными клетками легких и кишечника в ответ на инфекцию.

Гистатины секретируются околоушной, подъязычной и поднижнечелюстной слюнными железами ротовой полости. Представляют собой короткие, богатые гистидином пептидные цепи, активные против патогенных грибов, таких как *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*.

Лектины представляют собой бактерицидные протеины, связанные с углеводным компонентом. RegIIIγ – представитель семейства лектинов, секретируется клетками Панета в просвет кишечника. Здесь он связывается с пептидогликаном клеточной стенки бактерий и оказывает прямое бактерицидное действие. Действует преимущественно на грамположительные бактерии, поскольку пептидогликановый слой у них расположен более поверхностно и, следовательно, более доступен.

Биологические факторы защиты.

Биологическим фактором защиты является нормальная микрофлора – бактерии-комменсалы, которые сосуществуют с нашим организмом в симбиозе и в обычных условиях не являются патогенными. Однако при определённых обстоятельствах некоторые бактерии-комменсалы, принадлежащие к условно-патогенной микрофлоре, способны вызывать заболевания макроорганизма. Комменсальные микроорганизмы заселяют кожу и почти все слизистые оболочки (за исключением слизистых мочевого пузыря и почек, а также нижних отделов дыхательного тракта), хотя их распределение и численность весьма неод-

народны и определяются анатомическими и физиологическими особенностями слизистых.

Нормальная микрофлора слизистых оболочек находится в состоянии симбиоза с макроорганизмом и выполняет целый ряд важных функций.

Присутствие нормальной микрофлоры на коже и слизистых подавляет рост и размножение других потенциально патогенных микроорганизмов благодаря конкуренции с патогенными микроорганизмами за пространство и питательные вещества. Кроме того, в результате жизнедеятельности бактерий-комменсалов создается кислая среда, в которой невозможен рост и размножение патогенных микроорганизмов – антагонизм видов. Еще одной важной функцией нормальной флоры, в частности кишечной, является поддержание нормальной барьерной функции эпителия, путем стимуляции выработки антибактериальных белков и иммуноглобулинов класса А.

Ежедневно слизистой кишечника продуцируется приблизительно 3-4 грамма IgA, что значительно превышает общее количество синтезируемых иммуноглобулинов остальных классов. Необходимым условием для поддержания таких темпов продукции IgA являются отсутствие патогенной инвазии и наличие нормальной микробиоты кишечника. В свободных от микрофлоры слизистых оболочках, например, нижних дыхательных путей, синтезируются преимущественно IgG.

Анаэробная кишечная микрофлора разлагает полисахариды (целлюлозу), которые не гидролизуются пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта на моносахариды. Сахаролитические анаэробы ЖКТ катализируют образование из моносахаридов – короткоцепочечных жирных кислот, которые в значительной мере восполняют энергетические потребности эпителиоцитов толстой кишки. Нарушение обеспечения эпителиоцитов этими кислотами является одним из звеньев патогенеза язвенного колита и таких функциональных состояний, как синдром раздраженной толстой кишки.

В результате жизнедеятельности бактериальной микрофлоры происходит стимуляция моторной активности кишки, поддер-

жание водного и ионного гомеостаза организма. Микрофлора кишечника поставляет хозяину витамины группы В, витамин К, участвует в обмене железа, цинка и кобальта. Одной из функций кишечной микрофлоры является детоксикация.

Микрофлора вместе с непереваренными сложными углеводами формирует энтеросорбент с огромной адсорбционной емкостью, который аккумулирует большую часть токсинов и выносит их из организма вместе с кишечным содержимым, предотвращая непосредственный контакт ряда патогенных агентов со слизистой.

Врожденный и приобретенные (адаптивный) иммунитет. Врожденный и приобретенные (адаптивный) иммунитет представляет собой две взаимодополняющие части одной системы, гарантированно обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродных антигенов. Оба варианта иммунитета реализуются через клеточные и гуморальные факторы.

Врожденный (от англ. Innate immunity) иммунитет – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.

Как самая ранняя форма иммунной защиты организма, врожденный иммунитет, появлялся на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов, до появления способности перигруперово генов иммуноглобулинов и ТСР, а также возможности узнавания «своего» и полноценной иммунной памяти.

Врожденный иммунитет обнаруживается уже при рождении. Это генотипический признак, который передается по наследству. Одна из форм врожденной невосприимчивости связана с переносом IgG от матери к плоду через плаценту (передача по вертикали).

Система врожденного иммунитета в сравнении с приобретенным иммунитетом:

- а) намного более эволюционно древняя;
- б) реагирует не на конкретные антигены, а на определенные классы антигенов, характерные для патогенных организмов (полисахариды т.п.);

в) активизируется при первом появлении патогена быстрее, но распознает патоген с меньшей точностью.



Рисунок 3. Виды врожденного и приобретенного иммунитета

Если наследственный иммунитет присущ всем особям данного вида, его называют видовым (видоспецифическим), если отдельным особям данного вида — индивидуальным (например человек не заболевает холерой кур; животные невосприимчивы к гонококку).

Видовой иммунитет может быть *абсолютным* (нечувствительность человека к вирусам бактерий) или *относительным* (восприимчивость к возбудителю сибирской язвы у кур появляется после переохлаждения).

Пример индивидуальной невосприимчивости: некоторые лица не болеют корью. Если внутри одного вида существуют расовые вариации видовой невосприимчивости, то говорят о *расовой невосприимчивости*. Например, многие представители негроидной расы оказываются более устойчивыми к малярии, вызываемой *Plasmodium vivax*, если на их эритроцитах отсутствует антиген (Ag) *Duffy*, являющийся рецептором для паразитов. Врожденный иммунитет не требует для своего развертывания

предварительной активации и обеспечивается рядом клеток и молекул иммунной системы. Главными клетками врожденного иммунитета являются нейтрофилы, моноциты/макрофаги, базофилы/тучные клетки, естественные киллеры, эозинофилы.

Гуморальными факторами врожденного иммунитета являются белки острой фазы воспаления (БОФ), белки системы комплемента, иммуноглобулины класса М и цитокины (прежде всего ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерфероны α и β (ИФ- α и ИФ- β), а также продукты активированных тучных клеток, тромбоцитов и базофилов.

Механизмы, участвующие в реализации врожденного иммунного ответа на внеклеточные и внутриклеточные инфекционные агенты, принципиально различаются.

Адаптивный иммунитет (специфический) более позднее звено в эволюции. Он отличается двумя главными особенностями:

- высоко специфичен по отношению к каждому конкретному антигену или возбудителю;

- после первого контакта с антигеном оставляет клетки иммунологической памяти, благодаря чему, вторая встреча с тем же антигеном происходит по ускоренному типу.

Клетки, осуществляющие реакции приобретенного иммунитета специализированы и требуют сенсibilизации (предварительного контакта с антигеном) для проявления своей активности. Реакции приобретенного иммунитета развиваются по типу каскада, когда активность одних клеток провоцирует развитие активности других.

Оставшиеся после первого контакта с антигеном «клетки памяти» при вторичном контакте с тем же антигеном обеспечивают более быстрое и мощное развертывание каскада иммунных реакций.

Различают два основных типа приобретенного иммунитета – гуморальный и клеточный.

Реакции приобретенного иммунитета обеспечиваются лимфоцитами, входящими в две основные «семьи»: Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

Гуморальный иммунитет связан с В-лимфоцитами; клеточный – с Т-лимфоцитами.

Гуморальный иммунитет развертывается по линии выработки антител, и основной процесс между антителом и антигеном происходит в сыворотке крови (humor); к основному процессу подключаются другие сывороточные факторы (комплемент, цитокины). По этому пути осуществляется противoinфекционная защита.

Клеточный (или клеточно-опосредованный) иммунитет осуществляется сенсibiliзироваанными лимфоцитами (Т-клетками), при непосредственном контакте с клеткой – «мишенью». На лимфоцитах – «киллерах» имеются специальные рецепторы, которые соединяются с мишенью и «убивают» ее посредством цитотоксического лизиса. К этим процессам подключается комплемент.

Иммунопатология – извращенная реакция иммунитета на антигенный раздражитель, выражающаяся в двух основных формах – иммунодефициты и гиперчувствительность.

Первичные иммунодефициты – возникают вследствие генетических дефектов, ведущих к изменению структуры и функции клеток, что приводит к недостаточности иммунного ответа.

Наиболее известны следующие нозологические формы:

- атаксия – телеангиэктазия (синдром Луи-Бара) обусловлена снижением числа Т-лимфоцитов.

- синдром Вискотта – Олдриджа (сопровождается тромбоцитопенией).

- первичные дефициты CD4 и CD8 клеток (синдром Фезеллофа, синдром Ди Джорджа).

- гипер-IgM-синдром, приводящий к дефициту всех остальных форм иммуноглобулинов и имеющий клинику гемолитической анемии – нейтропении.

- Первичная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона). Резко снижено содержание IgA, IgG, IgM.

Первичные иммунодефициты относительно редки – 1 случай на миллион.

Вторичные иммунодефициты возникают в результате воз-

действия внешних и внутренних факторов (травматические повреждения, иммуносупрессия, радиация, экология и пр.).

Особое место занимает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), «приобретенный» в течение жизни под воздействием ретровируса (ВИЧ).

Гиперчувствительность двух типов – немедленного и замедленного – объединяются под понятием аллергия.

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) имеет как правило наследственную природу (атопия). Коротко ее механизм следующий: в ответ на действие антигена (который в этом случае называется аллергеном) образуются антитела класса IgE, которые фиксируются на тучных клетках и базофилах; при распаде клеток выделяется гистамин и другие активные вещества, что многократно усиливает реакцию, которая сопровождается физиологическими проявлениями (бронхоспазм, отек, ринит, конъюнктивит, водяные пузыри на ладонях и стопах). Купируется только специальными лекарствами.

Гиперчувствительность замедленного типа – развивается в течение 2-х суток с момента контакта с аллергеном; для развития требуется предварительная сенсibilизация. Основные «фигуранты» ГЗТ – Т- лимфоциты и вырабатываемые ими лимфокины (цитокины).

Иммуногенетика – раздел иммунологии, изучающий внутренние антигенные системы организма; их генетическое представительство, хромосомную локализацию. Сейчас хорошо изученными иммуногенетическими системами человека являются групповые факторы эритроцитов – система АВО (и некоторые минорные факторы крови), и система лейкоцитарных антигенов – HLA или большой комплекс антигенов тканевой совместимости, определяющий трансплантационный иммунитет, развитие иммунной реакции, предрасположенность к ряду заболеваний.

1.2. Иммуная система

Все клетки, реализующие иммунный ответ, как по линии естественного, так и специфического иммунитета происходят из плюрипотентной стволовой клетки (прекурсор, stem – клетка) локализуемой в костном мозге (рис.4) Стволовая клетка дает начало всем росткам кроветворения и иммунопоэза. Дифференцировка СК в том или ином направлении зависит от ее взаимодействия с соседними клетками и от баланса цитокинов в месте локализации СК, т.е. от ее микроокружения. СК являются самообновляющейся (самоподдерживающей) популяцией. По линии врожденного иммунитета СК формирует несколько типов клеток:

- моноциты – макрофаги
- нейтрофилы – гранулоциты (микрофаги)
- тучные клетки
- натуральные киллеры (активность которых включает элементы специфического действия).

По линии специфического иммунитета СК «направляет» часть популяции в тимус для формирования Т-лимфоцитов; другая часть популяции без «органов посредников» дифференцируется в В –клетки; кроме того из СК формируется популяция тканевых клеток – дендритных, интердигитатных, участвующих в презентации антигенов.

Клетки врожденного иммунитета представлены двумя основными популяциями: моноциты-макрофаги и нейтрофилы-микрофаги (нейтрофил, эозинофил, базофил), они же полиморфноядерные гранулоциты (рис.4). Все выше перечисленные клетки способны к фагоцитозу и представляют собой первую линию иммунной защиты. В определенных условиях они способны переходить из одной формы в другую: из базофилов формируются тучные клетки; моноциты, уходя в ткани, превращаются в макрофаги. Прекурсор миелопоэтического ряда формирует мегакариоцит с последующим образованием тромбоцитов, принимающих участие в воспалительных реакциях и свертывании крови.

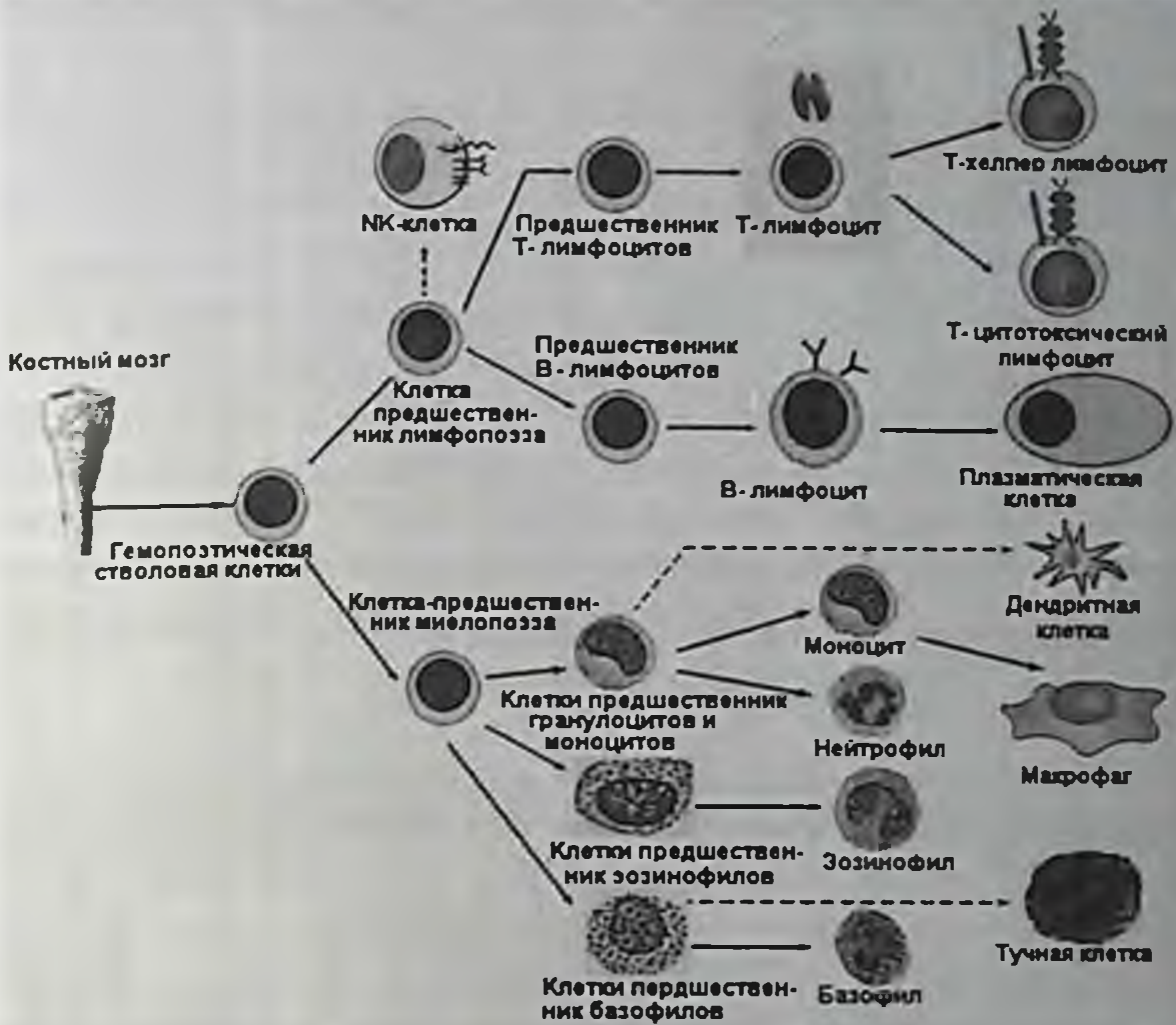


Рисунок 4.. Схема формирования клеток иммунной системы.

Мононуклеарные фагоциты (моноциты, макрофаги) помимо участия в фагоцитозе, выполняют важную функцию в специфическом иммунитете – они являются антигенпрезентирующими клетками, то есть представляют антиген специализированным Т –клеткам. Моноциты и макрофаги способны к адгезии, т.е. прочному прилипанию к стеклу или пластику. На поверхности этих клеток имеются рецепторы, облегчающие связывание с бактериями и рецепторы для Fc фрагмента IgG.

Клетки приобретенного иммунитета представлены главным образом лимфоцитами. Главная особенность лимфоцитов, как клеток иммунной системы состоит в том, что они являются носителями рецепторов и маркеров, расположенных на клеточной мембране.

Рецепторы – это группы молекул, предназначенных для специфического распознавания всего разнообразия антигенных раздражителей, могущих встретиться на жизненном пути организма. Они имеют разный олигонуклеотидный состав и различную молекулярную конфигурацию.

Начало современному представлению о лимфоцитах положила клонально-селекционная теория Бернета, выдвинутая в 50-е – 60-е годы прошлого века. К настоящему времени она претерпела много изменений, но сохранила свою основу, которую кратко можно сформулировать так: антиген, попадая в организм, селективно «избирает» тот лимфоцит, на котором имеется соответствующий (комплементарный) ему рецептор; лимфоцит с антиген-распознающим рецептором начинает бурно делиться, образуя клон, (т.е. потомство одной клетки), соответствующий только одному антигену. Таким образом, популяция лимфоцитов в организме представляет собой совокупность клонов к великому множеству антигенов.

Лимфоциты при световой микроскопии выглядят одинаково, но они гетерогенны по плотности, способности к электрофоретической подвижности, продолжительности жизни, их ответу на митогены. Они представляют собой две большие «семьи» – Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (рис.4)

Большая часть лимфоцитов, пройдя начальные этапы дифференцировки (стволовая клетка > пролимфоцит) в костном мозге, дальнейшее обучение проходит в тимусе; это – Т-лимфоциты. Их 60-80%,. Т-лимфоциты – основная популяция в реакциях клеточного иммунитета.

Меньшая часть (15-20%) у человека дифференцируется в костном мозге; у птиц в Bursa Fabricius – отсюда название В-лимфоцитов, они основная популяция в реакциях, связанных с образованием антител, то есть в гуморальном иммунитете.

Т- и В-лимфоциты различают с помощью моноклональных антител, направленным к антигенным маркерам этих клеток.

Маркеры – молекулы, характеризующие различные популяции клеток, иммунной системы; они определяются с помощью моноклональных антител и обозначаются символом CD (cluster

differentiation). CD-маркеров к настоящему времени обнаружено более 350. В приложении 1 приведены наиболее «известные» и значимые для медицинских и биологических исследований.

Кластеры дифференцировки (CD) – обозначения мембранных маркёров клеток, выявляемых с помощью кластера (группы) моноклональных антител.

Третьим лимфоидным компонентом иммунной системы являются натуральные или естественные киллеры (НК или ЕЕК); они составляют 3-5% от общего числа лимфоцитов (рис.4). Являясь специализированными клетками, они участвуют в естественном иммунитете. К натуральным киллерам при световой микроскопии относят «большие» лимфоциты, в протоплазме которых видны малиновые гранулы. НК лизируют клетки – мишени в основном онкогенного ряда без предварительного контакта; способность к цитотоксическому лизису является их «врожденной» функцией, поэтому их относят к естественному иммунитету. НК содержатся в основном в селезенке, где завершается их дифференцировка.

Клетки осуществляющие иммунный ответ функционируют в составе специализированных тканей и органов, называемых иммунной или лимфоидной системой. Различают центральные и периферические лимфоидные органы. К центральным (первичным) относят тимус и костный мозг; у плода активным центральным органом является печень. В центральных органах лимфоциты «обучаются» и дифференцируются (созревают) до стадии функционально активной клетки. В центральных органах формируется репертуар антигенсвязывающих рецепторов, благодаря которому лимфоциты становятся вооруженными против любых антигенов, которые попадутся на жизненном пути. В первичных органах происходит элиминация тех лимфоцитов, которые имеют рецепторы к аутоантигенам, что обеспечивает толерантность к собственным антигенам организма.

К периферическим (вторичным) принадлежат лимфатические узлы, селезенка, лимфоидные структуры пищеварительного тракта (пейеровы бляшки). Здесь лимфоциты контактируют с антигеном, взаимодействуют между собой и другими

элементами иммунной системы; именно здесь разворачивается каскад иммунных реакций. (рис 5).

Тимус – орган, где дифференцируются Т-лимфоциты. В течение первого двадцатилетия жизни человека тимус испытывает инволюцию; большой у эмбриона и новорожденного (25 грамм), он прогрессивно уменьшается, к 20 –ти годам составляя всего несколько грамм, а к 50-60 годам его активная лимфоидная ткань замещается жировыми и соединительно-тканными элементами (рис.5). Морфологически тимус состоит из двух долей, каждая разбита на дольки соединительно – тканными перегородками - септами; в дольках тимуса хорошо различимы кора и мозговой (медуллярный) слой. Стволовые клетки поступают в тимус из костного мозга и двигаются в кортикальный слой, где созревают, дифференцируются, и приобретают определенный маркер, становясь лимфоцитами. В периферическую кровь лимфоциты поступают через медуллярный слой (рис. 6).

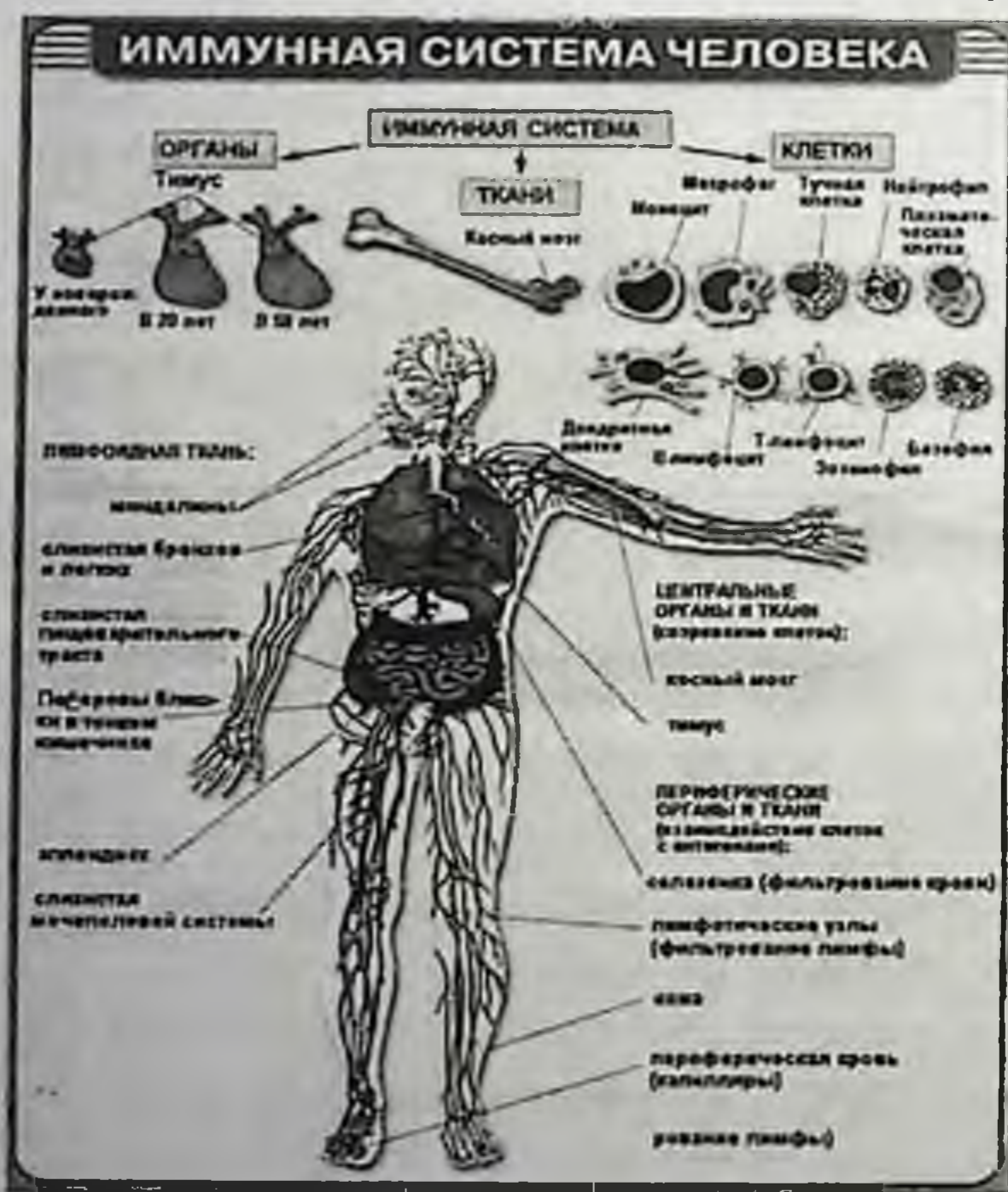


Рисунок 5. Схематическое изображение иммунной системы человека.

Костный мозг является центральным органом гемопоэза и центральным органом иммунной системы; лимфоциты составляют до 15% кариоцитов. В костном мозге происходит дифференцировка В-лимфоцитов; в экспериментальных условиях, когда нужно получить «чистые» В-лимфоциты, используют костный мозг. В постнатальном периоде в костном мозге, помимо В-лимфоцитов присутствуют в небольшом количестве Т-лимфоциты и зрелые плазматические клетки.

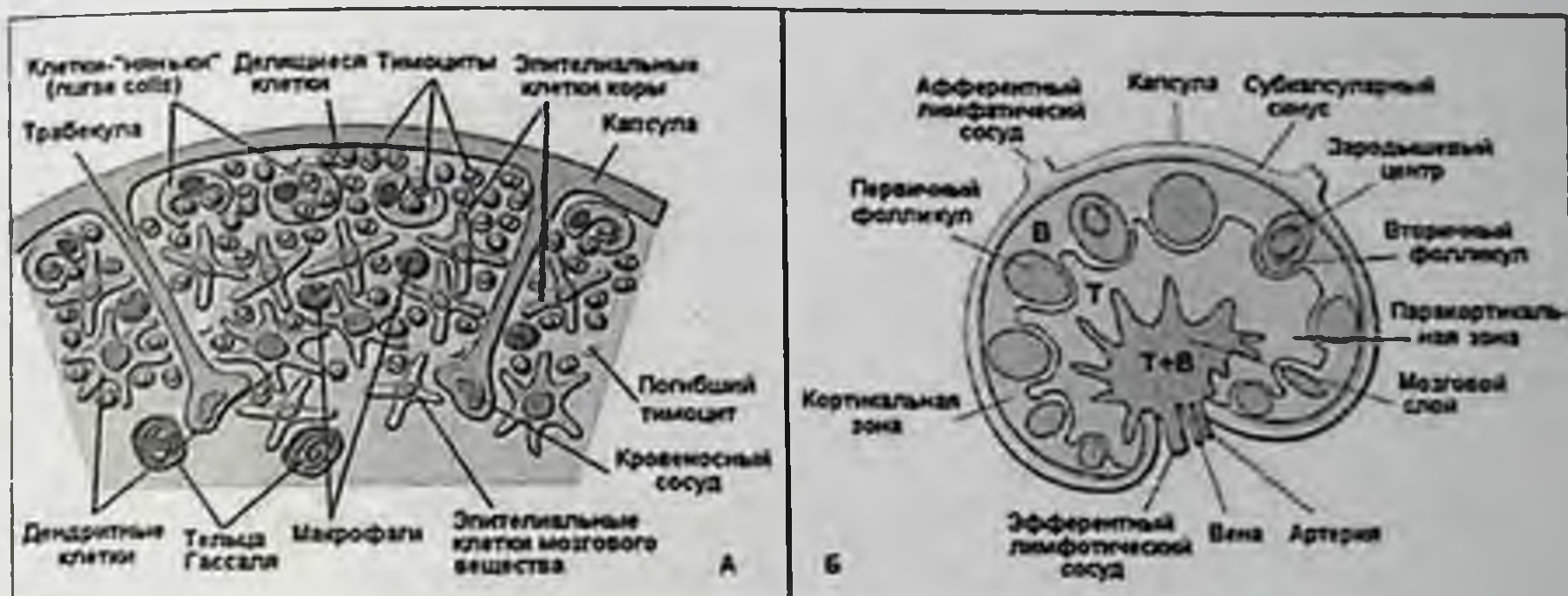


Рисунок 6. Схематическое строение тимуса (А) и лимфатического узла (Б), распределения Т и В лимфоцитов (Хаитов Р.М. 2005).

Периферические лимфоидные органы «несут ответственность» за определенные регионы, через которые антиген поступает в организм. В селезенке формируются иммунные реакции на антигены, поступающие через кровь; в лимфатических узлах «запускается» иммунный каскад на антигены проникающие через кожу и слизистые в лимфу и доставляемые в лимфоузлы; пейеровы бляшки и миндалины формируют ответ на антигены, проникающие через барьер, соприкасающийся с внешней средой.

Лимфатические узлы располагаются по всему организму, образуя в некоторых зонах скопления – пакеты (в подмышечной, паховой области, по ходу кишечника). Сверху лимфоузлы покрыты капсулой, которую пронизывают потоки, выносящие лимфу. Наружная часть ЛУ – корковая (кортикальная) зона. В кор-

тикальной зоне лимфоузла В-лимфоциты образуют скопления – фолликулы – с центрами размножения, окружены мантией, которую в последнее время усиленно исследуют в связи с выделением лимфомы мантийной зоны, как самостоятельной нозологической формы. В более глубоких слоях – паракортикальном и медуллярном находятся Т-лимфоциты. Помимо лимфоцитов в ЛУ имеются макрофаги.

Селезенка является одновременно органом гемопоэза и иммуногенеза. Она состоит из красной пульпы (орган эритропоэза) и белой пульпы, где осуществляется иммуногенез. В белой пульпе находятся как В-лимфоциты (мантийная зона), так и Т-лимфоциты (периартериальная муфта); но в целом преобладают В-лимфоциты. Из-за хорошего кровоснабжения и связи с основными кровеносными магистралями в селезенке реализуются, главным образом, реакции гуморального иммунитета. В селезенке имеются также макрофаги, плазматические клетки.

Лимфоидные структуры пищеварительного тракта: миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки. В этих структурах лимфоциты располагаются в фолликулах, по строению соответствующих фолликулам лимфатических узлов, где продуцируются оба типа лимфоцитов. Лимфоидные клетки представлены также в дыхательном, урогенитальном трактах, коже (эпидермоциты, кератиноциты). Всего у человека 10^{12} лимфоцитов, часть из них являются долгоживущими клетками иммунологической памяти.

В постнатальном периоде лимфоциты по кровотоку и лимфотокку перемещаются из одного органа в другой; могут выходить в лимфоидную ткань (через венулы с высоким эндотелием); миграция происходит и через лимфатические сосуды. Рециркуляция лимфоцитов обеспечивает их контакт с любым антигеном, попадающим в организм.

1.3. Врожденный (естественный) иммунитет

Врожденный иммунитет (ВИ) – наиболее древний вид иммунитета, сформировавшийся до появления приобретенного им-

мунитета и филогенетически происходящий от пиноцитоза (захватывание) и фагоцитоза (пожирание) простейших. Факторы естественного иммунитета существуют в организме изначально и не требуют для своей активности предварительного контакта с антигеном. К действующим «агентам»ВИ принадлежат: фагоциты, система комплемента, натуральные киллеры.

Фагоциты. Под этим названием объединяется большая группа клеток, основная функция которых захват антигена (или любых инородных частиц, попадающих в организм), его поглощение и разрушение. Все они, включая натуральные киллеры, происходят из костномозговой клетки предкурсора (рис.7), которая дает начало двум основным фагоцитарным рядам:

- моноцитарно-макрофагальному
- нейтрофильно-гранулоцитарному.



Рисунок 7. Клетки фагоциты и схематические изображения стадии фагоцитоза.

Фагоциты находятся во всех органах. Их основная фигура – моноцит – мигрирует из крови в ткани, становясь макрофагом, превращается в купферовскую клетку в печени, альвеолярный макрофаг в легких, в макрофаг лимфатического узла и селезенки и т.д. Макрофаги – долгоживущие клетки.

Следующая большая группа фагоцитов – нейтрофилы (микрофаги), обладают той же активностью, что макрофаги, но быстро гибнут, разрушив чужеродный агент.

Фагоциты распознают большую группу эпитопов на поверхности микробных и иных антигенов и начинают быстро действовать, так как для их активности не требуется сложных клеточных взаимодействий, как в случае приобретенного иммунитета. Макрофаги распознают липополисахариды на мембранах микроорганизмов, обволакивают объекты, переваривают их и выбрасывают продукты деградации. Они выполняют ряд функций, относящихся к приобретенному иммунитету (секретируют факторы комплемента, ферменты, цитокины).

Система комплемента – система взаимосвязанных белков, присутствующая в сыворотке крови; состоит из двух десятков белков, действующих по принципу «ферментного каскада», когда один фермент индуцирует активность другого (рис.8) СК имеет сложную номенклатуру, в которой белок обозначается символом «С» с порядковым номером (С1, С2, С3 и т.д.); продукты расщепления обозначаются символами «а» и «в», причем «а» – меньший фрагмент, «в» – больший. Особенно важен компонент С3, рецепторы к которому имеются на всех клетках.

Комплемент оказывает следующие эффекты:

- опсонизация микробов, облегчающая их поглощение фагоцитами;
- прямой лизис микроорганизмов;
- активация лейкоцитов и привлечение их в очаг воспаления;
- процессинг иммунных комплексов;
- индукция специфических антител.

Последние два эффекта – свидетельства того, что комплемент участвует в процессах специфического (приобретенного) иммунитета.

Опсонизация – прикрепление белков комплемента к рецепторам микробов или иммунных комплексов, что облегчает связывание с ними фагоцитов и разрушение ими мишеней. Это врожденный альтернативный путь.

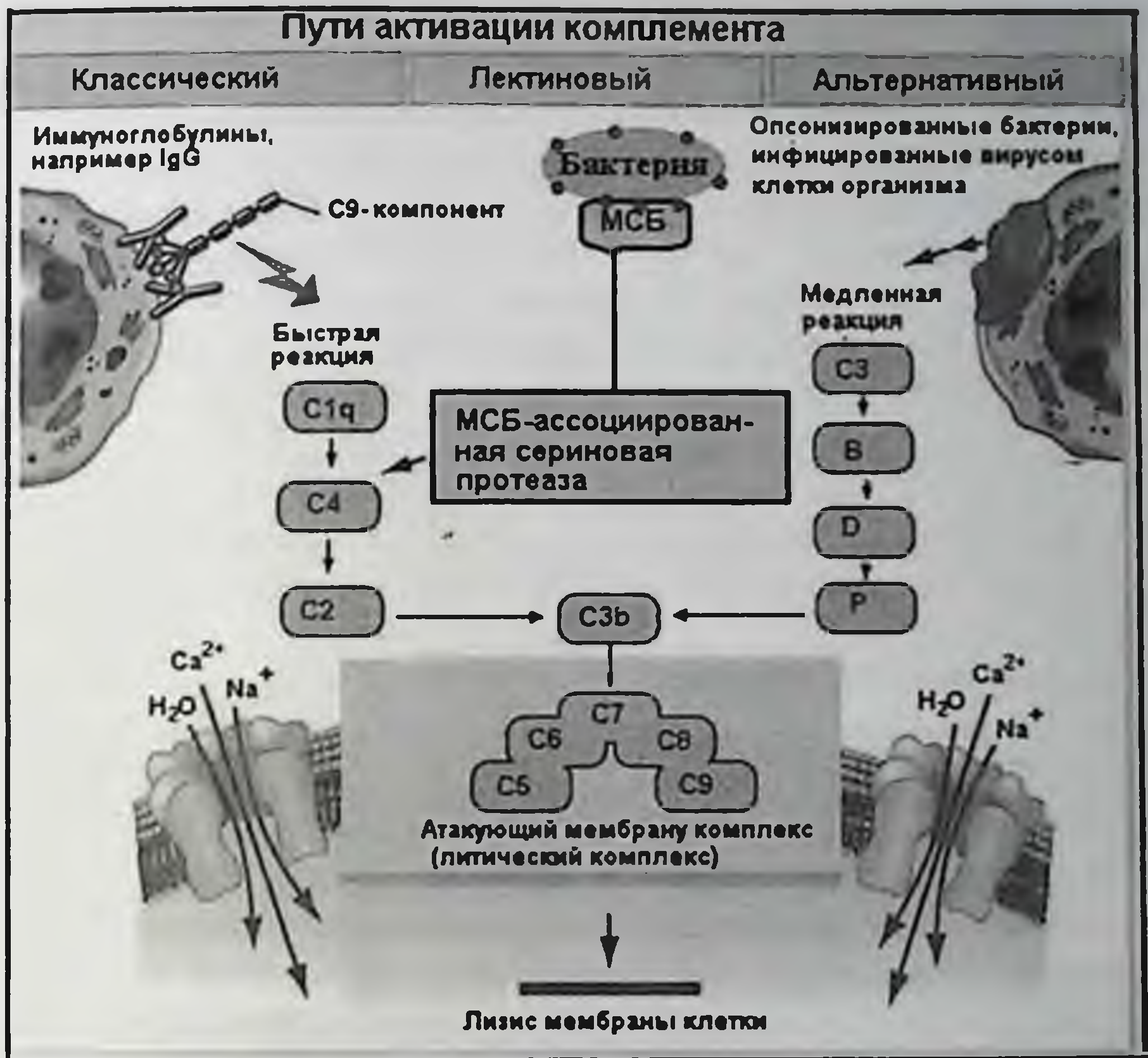


Рисунок 8. Схематические изображения пути активации комплемента.

Активация лейкоцитов происходит за счет того, что гранулоциты и макрофаги имеют специальные рецепторы к белкам комплемента; связываясь с этими рецепторами, лейкоциты реализуют хемотаксис к мишеням. Лизис осуществляется за счет погружения продуктов активации комплемента в мембрану клетки-мишени и осмотического ее разрыва. Многие клетки имеют специальные рецепторы к белкам комплемента, главным образом к C3. Комплемент, как компонент естественного иммунитета, отличает «свое» от «чужого» за счет того, что C3 связывается со всем чужеродным, в собственном организме такое связывание ограничено специальными молекулами. Суммируя

сведения о биологических эффектах комплемента, следует сказать, что выделяют три пути его активации:

- альтернативный путь;
- лектиновый путь;
- классический путь

Альтернативный путь — с филогенетической точки зрения этот путь является более древним. Для активации системы комплемента не требуется образования иммунных комплексов. Альтернативный путь срабатывает сразу же, после внедрения антигенов и активаторами его могут выступать бактериальные полисахариды, липополисахариды, вирусы, вирусные частицы на поверхности клеточных мембран, опухолевые клетки, паразиты и агрегированные IgA, IgG, IgE и IgM, а также фактор яда кобры.

Лектиновый путь — также более древний. В сыворотке крови присутствует сложный белок «моноза-связывающий лектин» (МСЛ), который связывается с полисахаридами бактерии в присутствии ионов кальция, специфичен к остаткам маннозы и N-ацетилглюкозамина. Активирующаяся в результате этого процесса МСЛ-ассоциированная сериновая протеаза действует аналогично C1-эстеразе классического пути, по которому, собственно развиваются дальнейшие события, заканчивающиеся формированием МАК.

Классический путь — активация комплемента является основным, он принадлежит приобретенному иммунитету. Активация системы комплемента по классическому пути запускает иммунный комплекс (рис 8): комплекс антигена с иммуноглобулином (класса gG — первых трёх классов — или M) и он принадлежит приобретенному иммунитету.

Натуральные (естественные) НК-киллеры.

- Это третий компонент естественного иммунитета; их функциональная характеристика *in vitro* — способность к разрушению перевиваемых клеточных линий, измененных онкогенными вирусами. Они составляют 3-5% всей популяции лимфоцитов.

НК — основной компонент иммунологического надзора, они распознают изменения в мозаике рецепторов и маркеров, кото-

рые возникают при злокачественном перерождении. НК реагирует с клетками, которые «утеряли» HLA-молекулы со своей мембраны, что часто встречается при онкологических заболеваниях. Кроме того НК способны взаимодействовать с клетками покрытыми антителами по типу антигензависимой клеточной цитотоксичности.

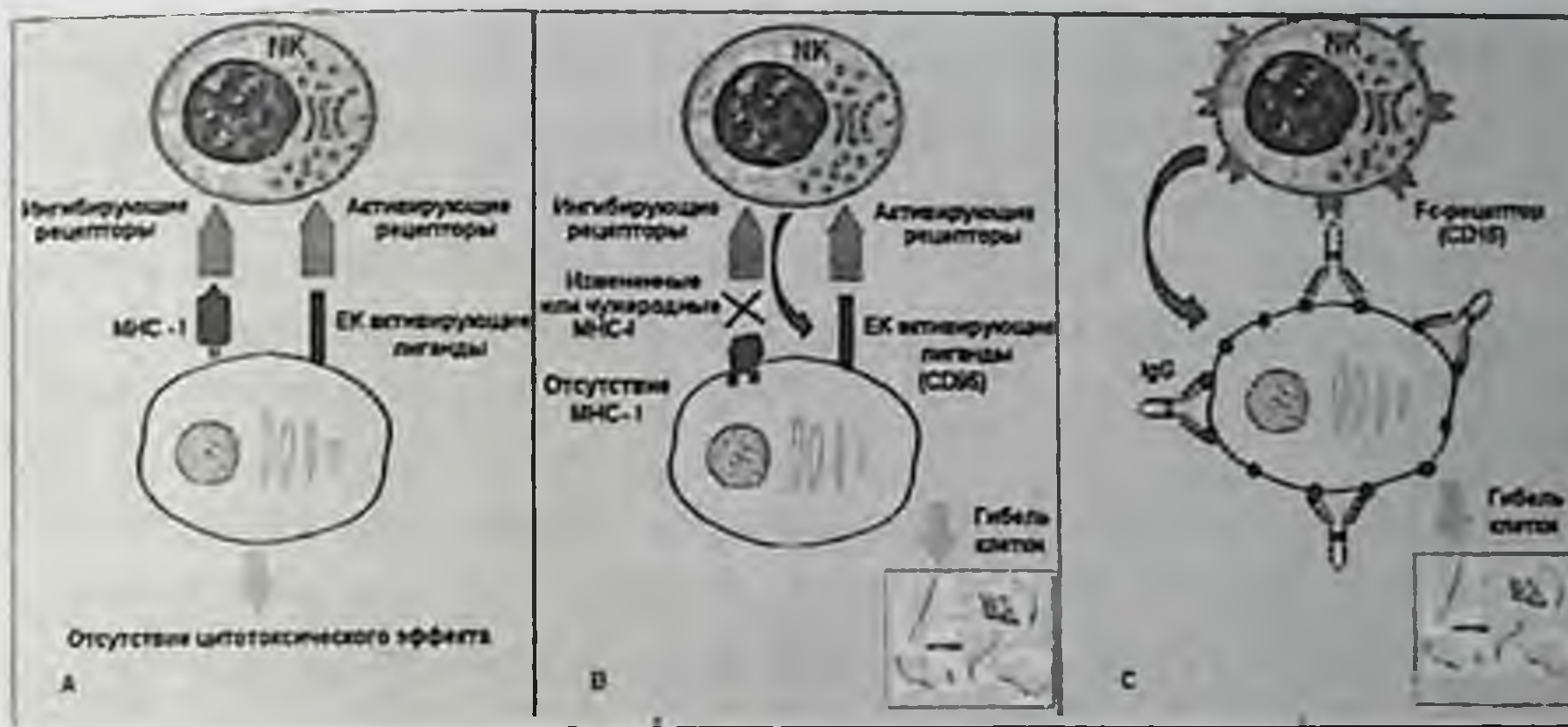


Рисунок 9. Эффекторные функции НК клетки: А- нормальный иммунологический надзор соматическими клетками; В-несекреторный и секреторный лизис клетки-мишени; С- антителазависимая клеточная цитотоксичность, лизис клетки-мишени.

НК клетки могут вызывать несекреторный, секреторный и антителазависимую клеточную цитотоксичность, лизис клетки-мишени.

1) Несекреторный лизис происходит, когда клетки – мишени имеют рецепторы апоптоза типа антигены CD 95 (Fas, или APO-1), а взаимодействующие с ними НК- клетки имеют Fas-лиганд (FasL), включающий «самоубийство клетки» -программированную смерть или и апоптоз.

2) Секреторный лизис происходит за счет перфоринов и гранзимов (через перфориновые поры в клетку проникают гранзимы (сереновые протеазы), которые активируют каспазы, запускающие апоптоз клетки мишени.

3) Антителозависимая клеточная цитотоксичность (при соединении Fc-рецепторов (CD16) NK- клетки с Fc- фрагментом антител, покрывающих клетки мишень, развивается антителозависимая клеточная цитотоксичность и гибель клетки мишени (рис 9)

1.4. Процесс, в котором факторы врожденного иммунитета проявляют наиболее значимую активность – это воспаление. Воспалительный процесс – универсальная реакция иммунной системы на внедрение инфекции, механическое повреждение ткани или внедрение чужеродного антигена в организм. Практически любое нарушение целостности организма и любая активация иммунного процесса связана с воспалением, а его начальная фаза обязательно включает факторы естественного иммунитета.

При внедрении инфекции первыми в очаг воспаления прибывают нейтрофила-гранулоциты (микрофаги); но они являются коротко живущими элементами и, поглощая антиген, гибнут сами. На смену им уже через сутки прибывают макрофаги, которые несколько дней являются преобладающим клеточным элементом в очаге воспаления. Позднее подключаются агенты специфического иммунитета – лимфоциты и В-клетки. Если не произошло освобождения от антигена, то макрофаги и мононуклеарные фагоциты продолжают персистировать в очаге воспаления, перешедшего в хроническую фазу.

Миграция фагоцитов происходит на основе межклеточной адгезии – сложного молекулярного процесса – специальных молекул; пронизывающих клеточную мембрану и притягивающих клетки друг к другу при движении. Те же молекулы «руководят» прилипанием лейкоцитов к стенкам сосудистого эндотелия и проникновением через них в очаг воспаления.

Здесь описана основная схема участия фагоцитов в воспалении. Сам же воспалительный процесс – явление более сложное. Он обеспечивается медиаторами, вырабатываемыми организмом (гистамин, серотонин и др.), лимфоцитами, многими факторами метаболизма клеток. Все они направлены на то, чтобы увеличить проницаемость сосудов, усилить кровенаполнение

венул и капилляров; т.е. доставить эффекторные клетки к очагу воспаления.

1.4. Приобретенный иммунитет (пи)

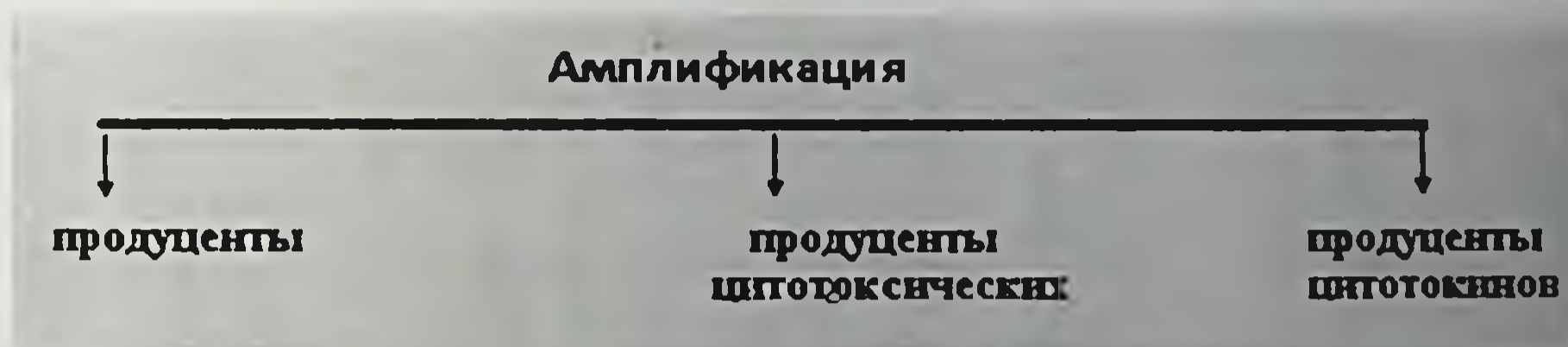
Специфический иммунный ответ состоит из трех этапов:

- Обработка антигена макрофагом и презентация его клеткам иммунной системы; антиген фагоцитируется до состояния корпускул (пептидных фрагментов) и доставляется в лимфоидный орган током крови или лимфы;

- Распознавание отдельных эпитопов антигена в лимфатическом узле тем клоном лимфоцитов, который комплементарен данному антигену (эпиту), и амплификация (размножение) этого клона; остальные лимфоциты продолжают рециркулировать до встречи со «своим» антигеном;

- После распознавания антигена лимфоциты амплифицируются в нескольких направлениях, обозначенных по схеме 1: дифференцированные клетки первых двух линий – эффекторные клетки – завершают иммунную реакцию антителообразованием или цитотоксическим киллингом (лизисом).

Схема 1



Продуценты цитокинов вырабатывают активные вещества, стимулирующие участников иммунной реакции и обеспечивающие их взаимодействие.

Функцию презентации антигена лимфоидным клеткам выполняют клетки фагоцитарно – макрофагального ряда (моноцит, макрофаг, дендритная клетка). Дендритная клетка происходит из стромы лимфоидных органов, имеет спрутообразные отростки, склонна к адгезии. В иммунном процессе

вся группа получила название антигенпрезентирующие клетки (АПК). Функция АПК состоит не только в доставке, но и в процессинге, т.е. расщеплении АГ до форм, доступных для взаимодействия с лимфоцитами (до эпитопов, пептидных фрагментов). При этом АПК взаимодействует с небольшим количеством АГ, основная его масса разрушается фагоцитозом и выводится из организма естественным путем. Процессинг – необходимая фаза специфической иммунной реакции, так как в АПК пептидные фрагменты антигена связываются с HLA-(англ. Human leucocyte antigens) молекулами класса I и II, и становятся доступными для распознавания рецепторами Т-лимфоцитов.

Принципиальным моментом в презентации антигена и его распознавании является образование комплекса антигена с МНС (англ. major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) молекулами (у человека HLA-молекулами). Этот необходимый для дальнейшего развертывания иммунной реакции процесс называется МНС-рестрикцией или двойным распознаванием. Он важен для функционирования, как Т-хелперов, так и для эффекторного действия цитотоксических Т-киллеров. Для Т-хелперов это способ отличить «свое» от «чужого» и снять нужную информацию; кроме того не связанный свободный антиген связывается частично молекулами МНС, облегчая деятельность Т-киллеров, которые не могут сразу заблокировать всю массу антигена. Феномен двойного распознавания принадлежит к важнейшим фундаментальным открытиям второй половины XX века. По функциональной активности в эффекте презентации АПК располагаются следующим образом:

дендритная → мононуклеарные → В-лимфоцит клетка фагоциты.

При первичном ответе роль В-лимфоцитов как АПК невелика, но она возрастает в условиях низкой концентрации антигена и при вторичном ответе.

Презентация антигена – первый этап клеточной кооперации, который индуцирует дальнейшее развертывание иммунной реакции по типу каскада.

Распознавание антигена начинается с того, что пептиды антигена, подготовленные в результате процессинга к связыванию, образуют комплекс с молекулами HLA – класс I и II; этот процесс происходит в органеллах АПК и комплекс «АГ + HLA-молекула» транспортируется к поверхности клетки (рис. 10), где он становится доступным для распознавания рецепторами лимфоцитов.

Распознавание антигена – сложный молекулярно-биохимический процесс, происходящий на уровне константных и переменных доменов молекул рецепторов Т-клеток и антител. Строение антигенсвязывающего центра антитела и аналогичного ему центра антигена комплементарны друг к другу на основе сил межмолекулярного притяжения (электростатическое взаимодействие, Ван-дер-ваальсовы силы, гидрофобное взаимодействие). В связи с притяжением возникает понятие аффинности антител, которым обозначают результирующую межмолекулярных сил притяжения (сродства) антитела к антигену, т.е. степень прочности связи внутри комплекса «антиген – антитело». По механизму высоко аффинных антител происходит связывание в таких иммунологических реакциях, как гемагглютинация, опсонизация, гемолиз, реакция связывания комплемента.

Т-хелперы; В-антителопродуценты; Т-киллеры.

Эпитопы презентированного антигена могут образовать комплекс как с молекулами HLA – класс I (HLA I), так и с молекулами HLA класс II (HLA2) от этого зависит, какой тип иммунной реакции получит развитие. Т-клетки, рестриктированные к «HLA 2» распознают экзогенные антигены, и развивается, как правило, иммунная активность по типу антителообразования; Т-клетки рестриктированные к комплексу «HLA I» распознают эндогенные синтезированные клеткой-мишенью антигены и превращаются в цитотоксические киллеры, развивая активность по типу клеточного цитолиза.

Центральная клетка этого процесса – распознающий антиген Т-лимфоцит – получил название Т-хелпера (помощника), поскольку он «помогает» в дальнейшем каскаде, как клеткам

продуцентам антител (В-лимфоцитам), так и клеткам, обеспечивающим цитоллиз мишеней (Т-киллерам).

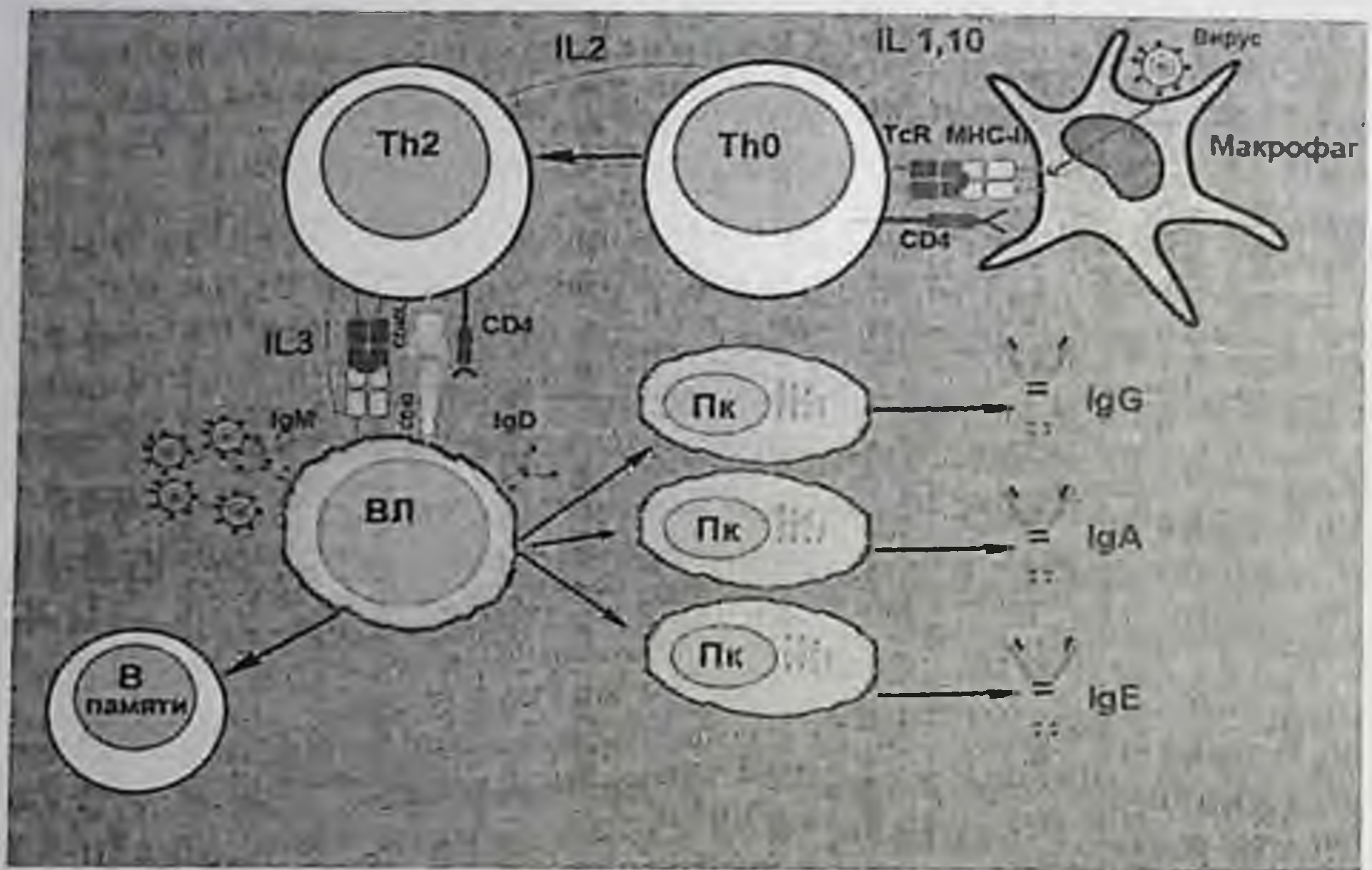


Рисунок 10. Гуморальный иммунный ответ (антителообразование)

Т-хелперы, имеющие маркер CD4 распадаются на две субпопуляции, Th1 и Th2, от которых зависит по какому пути – гуморальному или клеточному – будет разворачиваться иммунная активность. Различия в роли этих субпопуляций определяются набором цитокинов, которые они синтезируют; а также композицией маркеров находящихся на их поверхности. Преобладание субпопуляции Th1 обеспечивает развитие цитотоксической активности; Th2 усиливают образование антител. Между собой эти популяции находятся в антагонистических отношениях; преобладание одной над другой определяет тип иммунной активности.

Т-хелперам принадлежит значительная роль в регуляции иммунного ответа; они выделяют различные цитокины, которые влияют на формирование эффекторных реакций, как по гуморальному, так и по клеточному типу. Если при этом активиру-

ется неадекватная антигену эффекторная функция, антиген не элиминируется и процесс разрешается иммунопатологией.

Для взаимодействия субпопуляций Т-хелперов между собой и, главное, для передачи сигнала на эффекторные клетки и завершения иммунной активности, клетки иммунной системы, главным образом Т-хелперы, вырабатывают специальные сигнальные белки, называемые цитокинами (лимфокинами) (молекулярный вес до 80кДа). К настоящему времени определено более 100 ЦК (Приложение 2). Цитокины подразделяют на несколько семейств: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы. Клетки продуценты, так же как клетки, испытывающие действие цитокинов многообразны. ЦК функционируют по принципу каскада и сети: одни ЦК провоцирует активность другого, второй следующего (каскад), но одновременно запускает «радиальную» активность, стимулируя клетки разных типов (сеть).

Клетки иммунной системы воспринимают «сигналы» цитокинов посредством специальных рецепторов, расположенных на мембране. Практически все цитокины – белки, стимулирующие функции клеток; исключение составляет ИЛ-10 (реже ИЛ-12) который ингибирует синтез цитокинов, выполняя тем самым регулируемую функцию.

Цитокины играют важную роль в формировании (дифференцировке) клеточных субпопуляций. Для популяции Т-лимфоцитов хелперов (CD4) выделено две субпопуляции, различающихся по номенклатуре цитокинов Th1 и Th2. Th1 продуцируют ИЛ-2, ИФН-гамма, ФНО α ; их продукция в свою очередь ведет к наработке Th1, что подавляет воспалительные реакции, стимулирует цитотоксические клетки и гиперчувствительность замедленного типа. Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10; наработка Th2 в больших количествах стимулирует продукцию антител и аллергические реакции.

Наработка цитокинов по линии Th1 или Th2 взаимоисключающи; преобладание одной активности над другой, формирует иммунный ответ по гуморальному или клеточному типу. При иммунопатологии активность по типу Th1 развивается при ал-

лотрансплантации (отторжение), рассеянном склерозе, органо-специфической патологии (аутоиммунная активность); по типу Th2 – при atopической бронхиальной астме, красной волчанке.

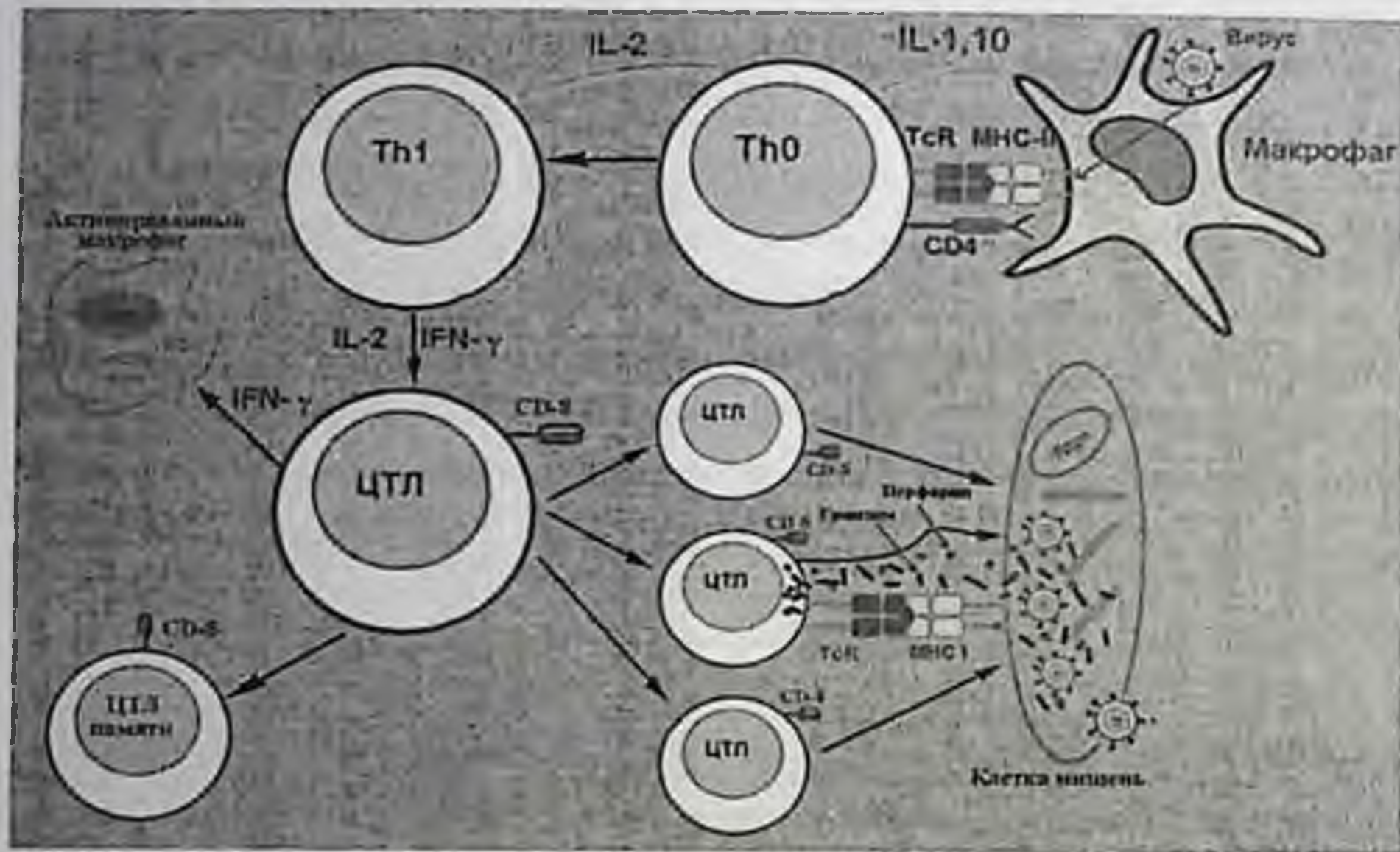


Рисунок 11. Клеточный иммунный ответ.

Менее дифференцированы по цитокинам CD8-лимфоциты, но и они разделяются на субпопуляции Th1 и Th2, эффекты субпопуляций (киллинг) практически одинаковы.

Th2 распознают комплекс АГ +HLA2 и после амплификации своего клона передают сигнал В-лимфоцитам, которые активно пролиферируют, образуя антитела. Обычно синтез начинается с образования низкоаффинных IgM; далее происходит переключение на высокоаффинные IgG с большей реактогенностью.

Структурная единица антитела состоит из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Молекулярная масса тяжелых цепей – 55-77кДа, молекулярная масса двух легких – 25кДа. Классы иммуноглобулинов отличаются друг от друга только тяжелыми цепями, легкие цепи у всех одинаковы. Как легкие, так и тяжелые цепи состоят из константной области стабилизированной дисульфидными связями; и вариабельных доменов, которые содержат

антигенсвязывающие центры. Цепи иммуноглобулинов «упакованы» в структуры, называемые доменами, причем так, что антигенсвязывающие центры находятся снаружи и могут контактировать с антигеном (Fab – фрагменты антитела).

Антитела выполняют две функции: первая – связывание непосредственно антигена, что происходит в антигенсвязывающих центрах; вторая – эффекторная активность (связывание компонента, взаимодействие с клетками). Эти две функции пространственно разъединены (Fab – фрагменты и Fc – фрагмент). Для реализации эффекторной активности антител на поверхности моноклеаров, тучных клеток, натуральных киллеров и нейтрофилов имеются специальные рецепторы для иммуноглобулинов.

Th1 распознают комплекс «АГ +HLA1», передают сигнал на Т-лимфоциты, имеющие соответствующий рецептор, превращая их в клетки с цитотоксической активностью, несущие маркер CD8. Эта популяция CD8 состоит из двух субпопуляций Th1 и Th2 (рис).

Цитотоксические киллеры способны лизировать клетки-мишени путем прямого лизиса, поскольку клетки-мишени экспрессируют антигенные пептиды в комплексе с молекулами HLA1. Помимо этого в цитоплазме ЦК обнаружены белковые гранулы, которые высвобождаются вблизи клетки-мишени, повреждают мембрану последней, отчего клетка гибнет, распадается.

Вторая субпопуляция CD8 выполняет ингибиторные функции, являясь клетками-супрессорами, подавляющими иммунную активность других Т- или В-клеток или изменяющими тип ответа.

Выбор типа иммунной реакции, способствующий оптимальной защите от антигена приводит к подавлению (устранению) микробного (вирусного) антигена или тканевого трансплантата. Если выбор неадекватен и антиген персистирует возникают деструктивные процессы, приводящие к иммунопатологии.

Различают два типа антигенов и соответственно два типа амплификации антителопродукции: тимус - зависимые и тимус -независимые антигены. При тимус-зависимой амплификации

развитию и достижению пика реакции способствует нарастание клона Т-хелперов: от дендритной клетки к CD4 хелперу идет сигнал, вызывающий экспрессию ИЛ-2, который и обеспечивает пролиферацию Т-хелперов. Чтобы запустить реакцию по гуморальному типу пролиферация Th2 должна достигнуть определенного уровня. Th2 дают сигнал к размножению В-лимфоцитов. Период получения сигналов и накопления их до момента антителообразования называют индуктивной фазой, а сам период антителообразования – продуктивной фазой гуморального ответа.

Тимус – независимые антигены индуцируют антителообразование без посредства Т-клеток, что следует из названия. Но в определенной мере они испытывают влияние Т-супрессоров.

Тимус – зависимые антигены: белки, полипептиды синтетических L-аминокислот, ксеногенные эритроциты, мономерные флагеллины.

Тимус – независимые: полисахарид SSSIII пневмококка, поливинилпирролидол, липополисахариды D-аминокислот, синтетические полимеры, полимеризованные флагеллины, декстран.

К явлениям клеточного взаимодействия, а также связанным с рациональностью «устройства» иммунной системы, принадлежат два феномена, один из которых известен уже полувека, другой получил обозначение и более очерченные границы в последние 10 лет. Это феномены – иммунологическая толерантность и апоптоз.

Иммунологическая толерантность (ИТ) – состояние ареактивности по отношению к антигену, с которым у организма был предшествующий контакт. Организм продуцирует великое множество белковых и иных субстанций, которые являются антигенами. С другой стороны клетки иммунной системы несут множество рецепторов, как уже говорилось, ко всем антигенам, которые могут встречаться в жизни. Следовательно, не будь механизма ареактивности, иммунная реакция начала бы «работать» против собственных клеток и тканей. Открытие феномена иммунологической толерантности принадлежит к фундаментальным научным открытиям биологии XX века,

отмеченным Нобелевской премией (1953). В биологическом смысле ИТ необходима, прежде всего, чтобы организм не развивал иммунную активность против собственных клеточных и тканевых антигенов, продуцируемых в огромных количествах. В онтогенезе ИТ достигается путем элиминации тех клонов лимфоцитов, которые имеют средство к собственным антигенам; процесс происходит в тимусе и организм появляется на свет лишенный основной массы Т-клонов, направленных к собственным антигенам. Т-клоны, имеющие средство к антигенам вне тимуса, созревают и поступают в периферическую кровь. Дальнейшая толерантность обеспечивается несколькими механизмами:

1. если собственные антигены локализованы в тканях, не связанных циркуляцией, лимфоциты с ними не контактируют;
2. иммунокомпетентные клетки становятся ареактивными, вследствие постоянной стимуляции; так называемое «истощение» функции из-за постоянного присутствия антигена.

Состояние ИТ можно вызвать несколькими путями:

- введением антител (теперь уже моноклональных), направленных против молекул CD4 и CD8, но не элиминирующих сами клетки-носители маркеров;
- введением растворимого белкового антигена в дезагрегированной форме;
- действием иммуносупрессоров, разрушающих иммунокомпетентные клетки или блокирующих продукцию цитокинов; что широко используется при трансплантации органов и тканей.

В организме в каждую единицу времени миллионы клеток завершают свой цикл, отрабатывают «свой век». В ходе эволюции выработался специальный механизм, называемый апоптозом.

Апоптоз – это программированная клеточная смерть (иницирующаяся под действием вне- или внутриклеточных факторов) в развитии которой активную роль принимают специальные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы. Он, в отличие от некроза активный процесс, требующий определенных энергозатрат. Первоначально пытались

разграничить понятия «программированная клеточная гибель» и «апоптоз»: к первому термину относили устранение клеток в эмбриогенезе, а ко второму – программированную смерть только зрелых дифференцированных клеток. В настоящее время выяснилось, что никакой целесообразности в этом нет (механизмы развития клеточной гибели одинаковы) и два понятия превратились в синонимы, хотя это объединение и не бесспорно. Сигнал на апоптоз передает клеточная популяция, имеющая маркер CD95 (FAS).

1.5. Четыре вида иммунной защиты

Иммунная система осуществляет четыре основных вида защиты:

- антибактериальный, включая антивирусный и противогрибковый иммунитет;
- иммунитет против паразитов (простейших и гельминтов);
- отторжение аллогенного трансплантата;
- противоопухолевый иммунитет.

Антибактериальный иммунитет реализуется двумя путями неспецифическим и специфическим. Вначале бактериальный агент сталкивается с анатомическими барьерами (кожа; жирные кислоты; лизоцим, обладающий бактерицидностью; в пищеварительном тракте – соляная кислота и продукты кишечной флоры, также играющие роль барьеров см. 1.4 раздел).

Первая линия собственно иммунной защиты – фагоцитоз и комплемент. Последовательность их включения зависит от типа бактерии, точнее от структуры мембраны. Мембрана грамотрицательных бактерий подвергается литическому действию комплемента. Грамположительные формы подвергаются фагоцитозу (поэтапно: хемотаксис, поглощение фагоцитом, внутриклеточное переваривание).

Первая линия защиты усиливается за счет механизмов специфического иммунитета, так как бактерии инициируют продукцию антител, вырабатываемых в селезенке и лимфатических

узлах, и различных по классу, аффинности и защитному эффекту. Антитела особенно важны в защите от микроорганизмов, патогенный эффект которых основан на действии токсинов (*Vibrio cholera*, *Corynebacter diphtheria*), так как антитела связывают токсины.

Когда бактерия проникла в определенное место, продукция антител локализуется в этом месте; локальный иммунитет характерен для бронхов, кишечного тракта; антитела (IgA) выполняют по меньшей мере две функции: нейтрализуют токсины и стимулируют опсонизирующий эффект фагоцитов.

Бактерии стимулируют продукцию цитокинов лимфоцитами и макрофагами; в результате в очаг инфекции устремляются в большом количестве фагоциты.

Механизмы поглощения микробов фагоцитами могут иметь несколько факторов, активирующих процесс: 1) кислород, для реализации кислородозависимых бактерицидных механизмов; 2) азот; бактерицидный механизм основан на образовании NO (оксид азота), токсичного для бактерий и клеток опухолей.

Бактерии имеют несколько механизмов, укрывающих их от действия иммунной реактивности. В частности, некоторые из них способны размножаться внутри фагоцита, чаще всего метаболически неадекватного, и «укрываться» из органелл в цитоплазму. В этих случаях уничтожение микробов вместе с клеткой-хозяином производят цитотоксические лимфоциты-киллеры.

- Противовирусный иммунитет.

Вирусы разнообразны по своей функциональной активности; наряду с теми, что вызывают острые вирусные инфекции, имеются такие, что персистируют в организме хозяина, активируясь только при ослаблении иммунитета (Epstein-Barr вирус; цитомегаловирус - CMV).

После проникновения вируса в клетку он теряет оболочку и высвобождается нуклеиновая кислота (ДНК или РНК в зависимости от типа поколения вирусных частиц, которые выходят из клетки и инфицируют здоровые ткани и органы).

Первая линия защиты после того, как вирус проник через кожу и слизистые – интерферон; активны все три типа интерферонов (ИФНа, β , γ). Происходит как активация защитных возможностей здоровых клеток, так и ингибция размножения вируса в клетках. Через двое суток после внедрения вируса активизируется вторая линия защиты – натуральные киллеры (НК), на долю которых выпадает основная функция по защите от большого семейства Herpes и CMV путем лизиса. Механизм действия НК – через антитела – антителозависимая цитотоксичность; γ -интерферон усиливает активность НК.

Следующая линия защиты, если вирус преодолел врожденные факторы – это специфический иммунитет, включающий Т-хелперы, Т-киллеры и антитела. Антитела, связывая вирус, ограничивают заражение;

Т-киллеры (CD8) – основной борец с вирусом, несущий функции иммунологического надзора. Они быют по комплексу в клетке «вирус +HLA1»; они вездесущи, поскольку почти все клетки организма несут HLA-молекулы класса I. Т-хелперы (CD4) могут становиться эффекторами в определенных условиях, например для вируса кори. Они распознают комплекс «вирус +HLA2» и лизируют клетку, несущую этот комплекс. Антитела при первичной инфекции не играют большой роли, так как «опаздывают» однако для Коксаки-вируса и вируса полиомиелита антитела играют роль и при первичной инфекции.

Факторы противовирусного иммунитета: интерферонестественные киллеры → антитела → Т-киллеры → Т-хелперы (цитотоксические).

Противогрибковый иммунитет по механизмам сходен с антибактериальным. Основной резистентности к грибам являются клеточные механизмы, как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В элиминации грибов принимают участие фагоциты, Т-клетки, НК-лимфоциты. В фагоцитозе грибов и их уничтожении среди фагоцитирующих клеток основную роль играют полиморфноядерные клетки (ПМЯЛ). В этом процессе антитела и комплемент (С3b) могут выступать в роли опсопинов. Любые нарушения функции ПМЯЛ, связанные либо с генетическими

дефектами или приобретенные в результате неблагоприятного воздействия на организм физических, химических или других факторов (лекарств–кортикостероидов, антибиотиков) способны создавать основу для развития рецидивирующих грибковых инфекций. В противогрибковом иммунитете очень важна роль иммунных механизмов, которая сводится к удержанию грибов в статусе комменсалов, не допущению грибкового обсеменения.

Иммунитет к паразитам и простейшим.

Иммунитет к паразитам и простейшим является самым сложным, поскольку каждый паразит представляет мозаику разнохарактерных антигенов; многие из них имеют с хозяином общие антигены и, следовательно, ускользают от иммунологического надзора, маскируясь под «свое». Поэтому паразитами заражены 1/3-1/4 населения Земли и многие инвазии протекают как хронические заболевания.

Первая линия защиты – фагоцитоз, который осуществляется нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами, тромбоцитами. Макрофаги, действуя как эффекторные клетки, одновременно действуют как антиген-презентирующие клетки, вызывая антителообразование. Они же секретируют лимфокины, стимулируя специфический ответ. Гельминтозы активируют эозинофилию, что является характерным признаком глистной инвазии. При заражении гельминтами повышается уровень антител IgE, отчего макрофаги и эозинофилы становятся «специфическими» киллерами, действуя по механизму антител-зависимой цитотоксичности. В антипаразитарной защите определенную роль играют тромбоциты, действующие против Trematodae (*T. Gondii*, *N. Cruzii*); тромбоциты также реализуют механизм антител-зависимой цитотоксичности.

Вторая линия защиты – Т-лимфоциты, как CD4, так и CD8; последние цитотоксическим действием способствуют изгнанию паразитов, а первые стимулируют наработку ИФН γ , активирующего макрофаги. CD4-клетки, действуя по механизму Th1 и Th2 обеспечивают как клеточный ответ, так и антителообразование; какой из этих типов активности преобладает, зависит от паразита. Прямому изгнанию гельминтов способствуют как антитела,

так и дегрануляция тучных клеток.. Выше описаны некоторые общие моменты иммунной защиты, однако для паразитов верно правило: «каждый вид определяет свой тип иммунной защиты», т.е. преобладание одной иммунной активности над другой, время вступления участников реакции в игру и т.д.

Отторжение трансплантата – третий тип активности, развиваемый иммунной системой. Реакция на трансплантат не развивается только в тех случаях, когда пересадка проводится в пределах одного организма (например, пересадка кожи с одного места на другое) или между генетически идентичными организмами (однойяцевые близнецы). Во всех других случаях развивается иммунная активность, как на генетически «чужое». Различают несколько типов трансплантации:

- ауто трансплантации в пределах одного организма;
- сингенная трансплантация – между однойяцевыми близнецами (генетическая идентичность);
- аллогенная трансплантация – между особями одного вида, генетически не идентичными;
- ксеногенная трансплантация – между особями разных видов (например, от свиньи к человеку).

В клинической практике используют чаще всего аллогенную трансплантацию (аллотрансплантация); хотя в недалеком будущем все большее значение, по-видимому, будет приобретать ксенотрансплантация (от трансгенных и клонированных животных). Трансплантация стимулирует все механизмы иммунитета.

Барьер несовместимости (трансплантационный барьер) – генетические различия между тканями, которые обуславливают отторжение, инициируя трансплантационный иммунитет. Генетические механизмы, обуславливающие развитие реакций трансплантационного иммунитета представлены генами (или их производными антигенами) гистосовместимости. У человека имеется Большой комплекс Гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex - МНС) и малые комплексы гистосовместимости (minor histocompatibility complexes). Главный комплекс гистосовместимости человека носит название Human Leukocyte Antigens или HLA.

Гены гистосовместимости и их производные на поверхности клетки – антигены гистосовместимости - являются главными инициаторами реакции отторжения.

Процесс начинается с распознавания Т-лимфоцитами хозяина комплекса «пептиды белков + молекула HLA», который экспрессирован на клетках трансплантата; происходит наработка клеток Т-хелперов, которые синтезируют лимфокины, особенно ИЛ-2. Последний активизирует цитотоксические Т-киллеры. Это основной механизм отторжения. Выделяемые ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6 активизируют также β -клетки, нарабатывающие антитела против трансплантата, АТ повреждают стенки эндотелия сосудов; возникают геморрагии, агрегация тромбоцитов и тромбоз; антитела вызывают лизис клеток трансплантата и напрямую.

В отторжении задействованы все те же механизмы – процессы, которые описаны выше.

Различают несколько видов отторжения. Сверхострое отторжение возникает при наличии у реципиента антител (предсуществующих) против антигенов трансплантата. Персистенция антител связана с беременностями, гемотрансфузиями; они могут иметь специфичность анти – HLA или АВ0. Основной очаг повреждения – сосудистая стенка, где страдает микроциркуляция, наступает тромбоз сосудов и потеря кровоснабжения пересаженного органа. Сверхострое отторжение часто имеет место прямо на операционном столе. Сверхострого отторжения избегают, проводя перекрестную пробу между сывороткой реципиента и клетками крови донора для выявления предсуществующих антител. Сведения об HLA и АВ0 антителах у реципиента должны быть отражены в «листе ожидания» реципиентов.

Острое отторжение развивается в сроки от нескольких суток до нескольких недель после пересадки. Основной механизм – активация Т-клеток, индуцирующих различные эффекторные механизмы, как описано выше. По типу острого отторжения происходит реакция, если была пресенсибилизация к антигенам трансплантата (вторичная подсадка ткани), за счет персистенции «клеток памяти».

Хроническое отторжение – медленный процесс, растягивающийся на месяцы и годы; все процессы отторжения текут вяло, в трансплантате откладываются антитела и иммунные комплексы. Главные признаки – облитерация сосудов и интерстициальный фиброз.

Противоопухолевая защита или иммунологический надзор направлен на разрушение клеток опухолевого роста, появляющихся в организме, или клеток, склонных к перерождению. Наиболее распространено представление о том, что иммунная активность развивается на онкогенные вирусы, создающие вместе с клеткой хозяина новую структуру, воспринимаемое как «чужое». Хотя связь опухолевого роста с вирусом человека установлена для малого количества опухолей, но среди них такие распространенные у всех народов как рак печени (вирус гепатита В) и рак шейки матки (вирус папилломы человека). Вирусная ассоциация показана также для лимфомы Беркитта (Эпштейн-Барр вирус), рака носоглотки (ЭБВ) и, наконец, для эндемичного Т-клеточного лейкоза (НТЛЛ), распространенного в Японии и странах Карибского бассейна.

Иммунологический надзор инициируется антигенами двух типов, имеющимися на опухоли и называемыми опухолеассоциированными. Первый тип (Т или tum) экспрессирован на многих опухолях, независимо от их тканевого происхождения.

Второй тип опухолеассоциированных антигенов – опухолеспецифические (дифференцированные), характеризующие конкретный тип опухоли. Дифференцированные антигены идентифицируются с помощью моноклональных антител для диагностических целей.

Иммунный ответ по отношению к опухолям – клеточный; поэтому опухоли часто окружены воспалительным валом и инфильтратом из лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и гранулоцитов.

Пока выделено немного опухолеспецифических антигенов; некоторые из них экспрессируются во время развития плода и не обнаруживаются на клетках взрослого человека. К такому относится и а-фетопротейн, обнаруженный Г.И.Абелевым

в опухоли печени плода и антиген карциномы толстой кишки человека.

Опухоли самой иммунной системы.

- Опухоли самой иммунной системы сложны и разнообразны и трудно поддаются дифференцировке, необходимой для назначения адекватной терапии. Обычно диагностика строится на иммунофенотипировании, т.е. на выявлении совокупности маркеров (мембранных и плазменных), характеризующих тот или иной вид опухоли иммунной системы, и выявляемых с помощью антител.

Для примера остановимся на принципах фенотипического определения острых лимфобластных и миелобластных лейкозов, наиболее сложных в диагностике и лечении (см. табл.2).

Первый этап – определение вида лейкоза; выявляется с помощью линейно-ассоциированных антигенов, связанных с определенной линией дифференцировки.

Таблица 2

Вид опухолевой дифференцировки	Совокупность маркеров детерминирующих вид лейкоза
1. Определенные линии дифференцировки	
Панмиелоидные маркеры	CD12, CD33, CD65, миелопероксидаза (МПО)
Пан-В-клеточные маркеры	CD22, CD19, CD79
Пан-Т-клеточные маркеры	CD3, CD2, CD7, CD5
2. Определение лимфобластных лейкозов	
β-лимфобластный лейкоз	HLA-DR, CD19, CD22, CD10, CD20.CD34
Т-лимфобластный лейкоз	CD3, CD7, CD33, CD14. CD41/61
3. Определение миелобластного лейкоза	
Острый миелобластный лейкоз	МПО, CD13, CD33, CD14, CD41/61

Второй этап – более тонкая дифференцировка, включающая определение группы зрелости (β-ОЛЛ), стадию созревания (Т-ОЛЛ), вид и форму (ОМЛ). Так ранние формы β-ОЛЛ несут CD34 и CD10; зрелые формы – CD20. Промежуточные и зрелые

стадии Т- ОЛЛ имеют в маркерном set'e CD4, CD8. Из 7 ныне известных форм ОМЛ – острый миеломоно – и миелобластный лейкозы (M4, M5) имеют «собственный» маркер - CD14; а острый мегакариобластный имеет маркер CD41/61.

Однако диагностика опухолей, связанных с иммунной системой не исчерпывается иммунофенотипированием; она дополняется цитохимическими, морфологическими и иными видами диагностических исследований.

Несмотря на иммунологический надзор (ИН) смертельный исход подавляющего большинства злокачественных опухолей связан с «ускользанием» опухолей от ИН. Главный механизм ускользания – потеря опухолевыми клетками HLA-антигенов I-го класса (одного, двух или всех), из-за чего они перестают быть «мишенями» для цитотоксических киллеров; другой механизм – недостаточная экспрессия опухолеспецифических антигенов на клетках, отчего лимфоциты иммунной системы мало активны. Опухоли могут секретировать иммуносупрессорные цитокины. Наконец, ослабленная реактивность иммунной системы у ослабленных онкологических больных также позволяет злокачественным опухолям ускользать от иммунологического надзора.

1.6. Иммуногенетика человека. Система аво и hla

В настоящее время иммуногенетика человека сосредоточена в основном вокруг двух больших разделов:

- генетика групповых антигенов эритроцитов (системы АВО, Rhesus и минорные системы MN, Kell, Daffy и др.)
- генетика антигенов лейкоцитов, называемых также антигенами тканевой совместимости (Human Leukocyte Antigens - HLA –система).

Основателем иммуногенетики человека справедливо считается К. Ландштейнер, открывший групповые антигены эритроцитов (1900). На основе этого открытия д-р Яновский начал переливать кровь во время первой мировой войны (1914-1918гг.).

Следующая крупная веха – открытие Левином в 30-е годы прошлого века системы Rhesus на эритроцитах, и объяснение клинических осложнений, связанных с несовместимостью по системе Rh.

Современная иммуногенетика лейкоцитарных антигенов началась с 1958 года, когда Ж.Доссе открыл первый из антигенов гистосовместимости (Mac, будущий - A2). Основными фигурами в иммуногенетике лейкоцитарных антигенов до сих пор являются:

- Ж.Доссе (Франция) – основатель учения об HLA
- И.Ван Руд (Голландия) – создатель учения о многолокусной модели HLA-системы
- П.Терасаки (США) – создатель основного метода, используемого при изучении HLA – микролимфоцитотоксического теста, «инженер» методических направлений HLA.
- Ю. и В. Бодмеры – разработчики генетической статистики HLA.

1.7. Групповые факторы эритроцитов. Системы ABO, Rhesus

Результатом исследований К. Ландштейнера (1900) явилось открытие на эритроцитах человека антигенов, названными групповыми факторами крови. Вначале были выявлены три антигена: А, В и Н, на основе чего были выделены соответственно 3 группы крови: А, В, О; потом обнаружили четвертую группу АВ, а группа А разделилась на А1 и А2. Гены, кодирующие групповые факторы эритроцитов локализованы на длинном плече аутосомной хромосомы С9 и наследуются по кодоминантному типу, т.е. оба антигена, которые они экспрессируют, проявляются одинаково (без признаков доминантности).

Каждая группа крови помимо групповых факторов (антигенов) на поверхности эритроцитов, характеризуется наличием в сыворотке естественных антител, направленных к антигенам ABO; у каждого индивида антитела – анти-β, анти-А – направ-

лены к отсутствующим у данного человека антигенам. Взаимоотношения между генами, группами крови и антителами отражает таблица 4.

Таблица 4

Генотипы, фенотипы (группы крови) и антитела системы АВО

Генотипы	Группа крови (фенотип)	Антигены	Сывороточные антитела
0+0 A1/A1, A1/A2 A1/0, A2/A2. A2/0 B/B, B/0 Ф1/B A2/B	0 A1A2 β A1/B A2/B	H A1A2 β A1 и B A2 и B	Анти-А, анти-β Анти-β Анти-β Анти-А1 Анти-А Нет Анти-А1

Второй по биологической и клинической значимости является эритроцитарная система Rhesus, открытая Левином и Стетсоном в 1939 году. Положительными по группе Rhesus (Rh+) являются 85% людей, остальные 15% - Rh -отрицательные (Rh-). Три пары генов Cc, Dd, Ee – кодируют антигены, относящиеся к Rhesus- системе. Наибольшей иммуногенностью обладает антиген RhD; поэтому Rh -«положительность» определяется именно по носительству RhD антигена. Антитела, направленные против системы Rhesus в отличие от антител к системе АВО, не являются естественными, а вырабатываются при контакте Rh - индивида с Rh+ эритроцитами (при переливании крови, или при беременности Rh -матери Rh+ плодом).

Несовместимость по Rhesus – системе между матерью и плодом является причиной гемолитической болезни новорожденных (см.7.2)

Rh – несовместимость может стать причиной посттрансфузионных осложнений, когда после переливания крови Rh- реципиенту Rh+ эритроцитов у него вырабатываются Rh+ антитела, которые при повторной трансфузии вызывают гемолиз Rh+ эритроцитов.

Помимо двух «основных» эритроцитарных систем имеются так называемые «минорные», играющие менее заметную кли-

ническую роль, но интересные с точки зрения иммуногенетики как свидетельство полиморфности человеческого генома, связанного с иммуно- и гемопозом (табл.5).

Таблица 5

Эритроцитарные системы и антигены

Система	Антигены	Частота фенотипа
ABO	A, B или 0 (H)	0 -47% A -42% B -8% AB -3%
Резус	C или c D или d E или e	RhD+ - 85% RhD- - 15%
Келл	K или k	K - 9% K - 91%
Даффи	Fya, Fyb, Fy	Fya Fyb -46% Fya -20% Fyb -34% Fy -0,1%
MN	M или N	MM -28% MN -50% NN -22%

Всего у человека обнаружено более 200 генетических вариантов эритроцитарных антигенов, входящих в 20 систем групп крови.

Правила переливания крови.

Переливание крови является широко распространенной клинической процедурой, хотя на данном отрезке времени в основном переливают не цельную кровь, а ее компоненты: эритроцитарную массу (ЭР), тромбоциты (тромбомасса); а в будущем, по-видимому, перейдут на трансфузии препаратов во избежание посттрансфузионных осложнений. Поскольку у каждого человека имеются естественные АВО – антитела, которые не требуют времени на выработку, иммунологическая реакция по механизму гиперчувствительности тип II (см.7.2) начинается сразу

же с момента контакта комплементарных по специфичности антигенов с естественными гемагглютинаинами. Поэтому были выработаны правила переливания крови (эритромаcсы) между инoгруппными донорами и реципиентами (табл.6).

Таблица 6

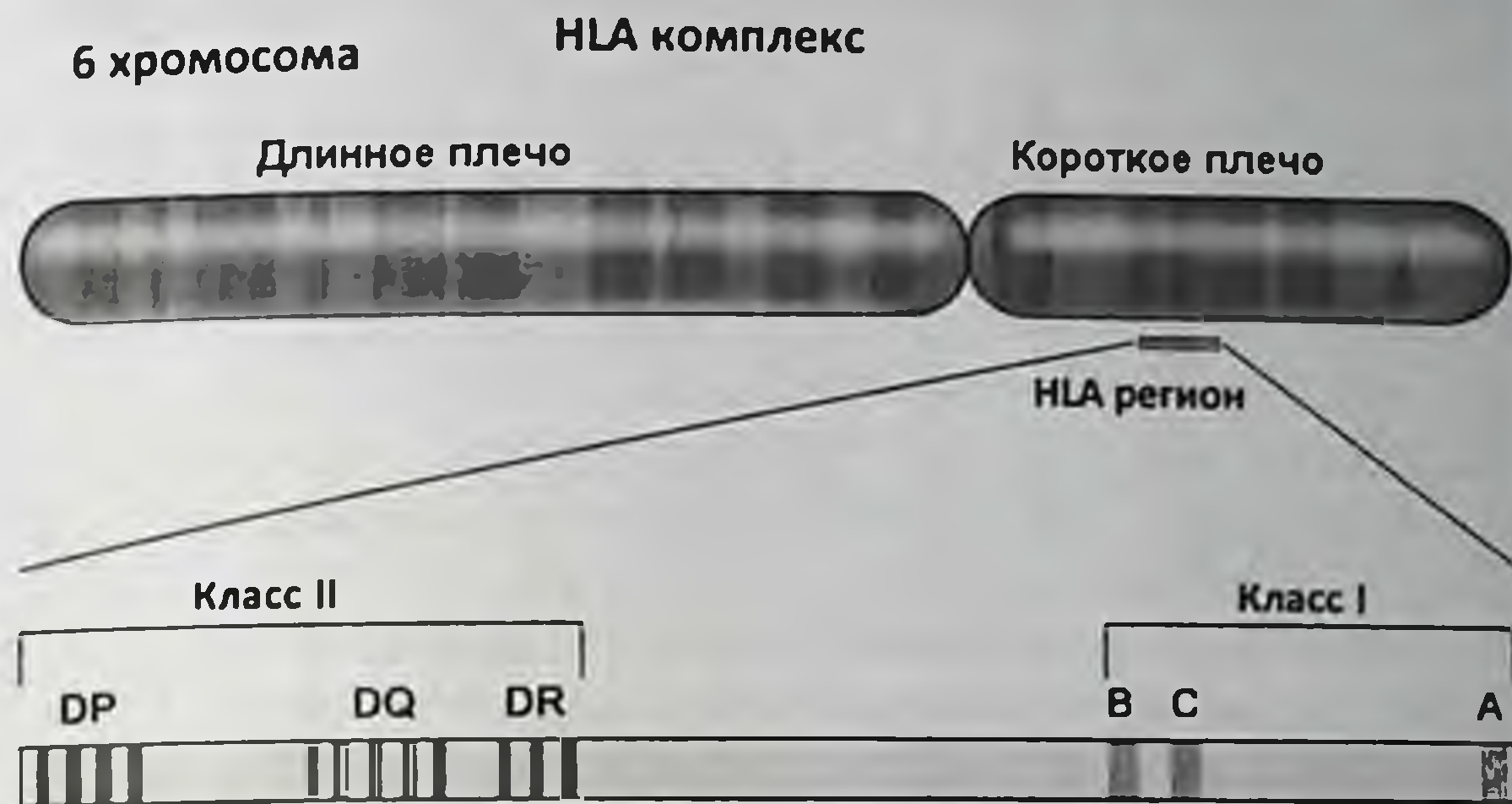
Правила переливания групп крови

Группа крови реципиента			Группа крови донора	
	Антигены на эритроцитах	Антитела в сыворотке		Антигены на эритроцитах
0(I)	-	Анти- α Анти- β	0(I)	
A(II)	A1	Анти- β	A(I), 0(I)	A
B(III)	A2			
AB(IV)	B	Анти- α	B(III), 0(I)	B
	A, B		AB(IV), A(II) B(III), 0(I)	A, B

Таким образом O – группу крови можно переливать всем остальным («универсальный донор», тогда как в группу AB можно переливать эритроциты любой специфичности («универсальный реципиент»). При переливании крови «проблемному» больному, производят более тонкий подбор: учитываются некоторые «минорные» антигены, производится проба на индивидуальную совместимость, непрямая проба Кумбса и др.

1.8. HLA-система

Система лейкоцитарных антигенов человека получила название HLA (Human Leukocyte Antigens) или большого комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex MHC); наряду с большим комплексом тканевой совместимости имеются также минорные (малые) комплексы, которые пока недостаточно изучены и в клиническом аспекте пока мало выразительны.



12-рисунок . Схематическое изображение HLA комплекс человека

HLA-система расположена на 6-ой паре аутосомных хромосом человека (С6), на ее коротком плече и занимает расстояние равное 1,6 сантиморганам. В HLA-системе выделяют несколько структурных единиц локусов, которые у разных людей представлены разными генами (специфичностями); в свою очередь ген может существовать в нескольких вариантах, называемых аллелями.

Пример обозначения гена (антигена) HLA:

HLA-A 0202, т.е. локус А, специфичность А2, аллель 02 или А0212. Т.е. локус А, специфичность А2, аллель 12.

HLA-B 1531, т.е. локус В, специфичность В15, аллель 31.

Четырех цифровое обозначение антигена означает, что он идентифицирован как серологически (до первых двух цифр), так и далее методом ДНК-типирования – до четырех цифр. Серологический метод сейчас может быть заменен ДНК-типированием (PCR-SSP или PCR-SSOP). В настоящий момент в HLA-системе «работают» в клиническом и лабораторном аспекте со следующими локусами: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DP.

Первые три локуса составляют молекулы класса 1, последние 2 локуса – молекулы класса 2. Между ними расположена

область, занимаемая молекулами класса 3, являющаяся функционально обособленной структурой, пока мало изученной; известно лишь, что гены в нее входящие кодируют некоторые ферменты и белки комплемента. Наибольшее клиническое и общебиологическое значение имеют антигены локусов, принадлежащих классу 1 и классу 2. Антигены класса 1 хорошо выявляются серологическими методами (реакция микролимфоцитотоксичности), а также ДНК-типированием (PCR-SSP или PCR-SSOP). Антигены класса 2 надежно выявляются только PCR-методами молекулярного типирования.

HLA-система, по-видимому, самая полиморфная в геноме человека. Выявлено в локусе A-24, локусе B-55, локусе C-15, локусе DRB 1-17, локусе DQB 1-5 основных специфичностей. В каждой специфичности методом ДНК-типирования идентифицировано от 3 до 35 аллелей, ДНК-структура которых отличается друг от друга одной или несколькими аминокислотами. Число выявляемых специфичностей и, особенно аллелей продолжает расти. Все это необозримое число аллелей присутствует у народонаселения Земли в разных вариантах и сочетаниях (не забывать, что у конкретного индивида может быть только два антигена каждого из HLA-локусов, т.е. набор из 8-12 HLA-антигенов, в зависимости от числа рассматриваемых локусов.

Частота встречаемости HLA-специфичностей (частота антигена) у народов Земли неодинаковая. Специальный раздел иммуногенетики составляет популяционная генетика HLA-антигенов, которая изучает распределение или частоту встречаемости различных HLA-специфичностей в расах и популяциях, населяющих континенты.

Предрасположенность к целому ряду болезней часто связана с HLA-системой. Для значительной части населения – носителей определенных HLA-специфичностей существует «запрограммированный генетический риск» заболеть той или иной болезнью.

Группа ревматоидных болезней находится в высокой положительной ассоциации с антигеном HLA-B27; до 90% больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева), до 80%

больных болезнью Рейтера являются носителями В27. Группа эндокринных заболеваний ассоциирована с HLA-B8.

В табл. Представлены HLA-зависимые болезни и антигены, с которыми они ассоциированы. По мере расширения представления о строении HLA-системы список HLA-зависимых болезней, по-видимому, будет расширяться.

Таблица 6.

HLA-зависимые заболевания

Болезнь	HLA-ген	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит (б-нь Бехтерева)	B27	98-90
Синдром Рейтера	B27	40-36
Артрит инфекционный	B27	24-18
Артрит ревматоидный	B27, DR4	11;4
Острый передний увеит	B27	30-10
Целиакия	B8, DR3	8;10
Аддисонова болезнь	B8, DR3	3;4
Токсический диффузный зоб	B8, DR3	2;3;6-5
Инсулин-зависимый сахарный диабет	B8, DR3-DR4	4-3; 3
Myasthenia gravis	B8, DR3	6-5
Lupus erythematosus	DR3	9; 5
Идиопатический гемохроматоз	A3, B14	4
Рассеянный склероз	DR2	5;5: 13-7
Псориаз обыкновенный	B13, B17, Cw6	3
Зоб Хашимото	DR5	3-4; 7
Хронический гепатит	B8, DR3	16
Болезнь Бехчета	B5	3; 9-10
Синдром Сьегрена	B8, DR3	16-15;
Синдром Гудпасчета	DR2, DR4	2-5

ЧАСТЬ 2. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

2.1. Гиперчувствительность (аллергия)

Иммунопатология выражается в извращенной, неадекватной реакции иммунитета на антигенный раздражитель. Иммунопатология может развиваться в трех направлениях:

- гиперчувствительность, то есть повышенная реакция на антиген, проявляющаяся в повреждении тканей и воспалении;
- гипореактивность, или иммунодефицит, в результате чего снижена резистентность к бактериальным и вирусным антигенам;
- аутоиммунные состояния, связанные с «работой» иммунитета против собственных клеток и тканей организма.

Иммунный ответ, предназначенный для защиты, в ряде случаев приводит к процессам патологического характера, к которым относятся реакции гиперчувствительности. Гиперчувствительность – развивающийся при повторном контакте с антигеном иммунный ответ, протекающий в чрезмерной, неадекватной форме с повреждением тканей. В основе реакций гиперчувствительности лежит сенсibilизация. Сенсibilизация – это иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к аллергенам (антиген).

Аллергены классифицируют по происхождению на: пыльцевые; аллергены условно патогенных микроорганизмов и грибов(плесеней); эпидермальные; ингаляционные; пищевые; аллергены насекомых; промышленные; бытовые; лекарственные.

В зависимости по способу проникновения в организм:

Экзоаллергены (поступают извне): контактные (через кожу); ингаляторные (через дыхательный тракт); алиментарные (через ЖКТ); парентеральные (через кровь).

Эндоаллергены (аутоаллергены) — возникают в организме под действием повреждающих факторов, например «аллергия на свет», ожоги, воспаления.

Причины аллергии - в связи с существенным ростом аллергической заболеваемости, особое внимание ученых в последние десятилетия обращено на причины возникновения IgE зависимых реакций и факторы способствующие формированию аллергической патологии.

Согласно проведенным исследованиям, вероятность развития аллергических заболеваний на 50% определяется генетическими факторами и на 50% факторами окружающей среды. Вероятность появления аллергии у ребенка, если ни один из родителей не страдает аллергией, составляет не более 10%, в том случае если один из родителей аллергик – 30-40%, если оба родителя страдают аллергией – 50-70%. С другой стороны, частота аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, выше в экономически развитых регионах, что вероятно обусловлено влиянием факторов окружающей среды.

Наследование предрасположенности к аллергии не зависит от одного конкретного гена, в этом участвует набор генов. Найдено несколько десятков мест в генетическом коде человека, которые несут за это ответственность. Участие в развитии аллергии одних слабее, других сильнее. Ключевым местом является пятая X-хромосома. В ней есть места, контролирующие производство различных белков и веществ в организме, которые могут принимать участие в аллергической реакции. В частности, производство антител, которые играют ключевую роль в развитии аллергии.

В настоящее время известны две формы реакций гиперчувствительности (повышенной реактивности): гиперчувствительность немедленного типа (проявление гуморального иммунитета); гиперчувствительность замедленного типа, (проявление клеточного иммунитета).

По классификации Джелла и Кумбса все аллергические реакции в зависимости от механизмов развития разделяют на четыре типа.

Гиперчувствительность тип I, или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) – состояние повышенной реактивности, возникающее при контакте с безвредными антигенами (аллергенами), таким как цветочная пыльца, домашняя пыль, кожные отслоения кошек, собак, других домашних животных. Любой антиген может быть аллергеном для определенного индивида, будучи безвредным для многих других людей. Для проявления ГНТ нужен повторный контакт с антигеном, который в этом случае становится аллергеном. Основной «фигурант» ГНТ – IgE антитела, которые разрушают тучные клетки. При этом выделяются медиаторы воспаления (гистамин и другие), которые изменяют вазодилатацию и проницаемость сосудов, вызывают образование микротромбов, протеолиз С3 фактора комплемента, что в конечном эффекте приводит к воспалению и отеку.

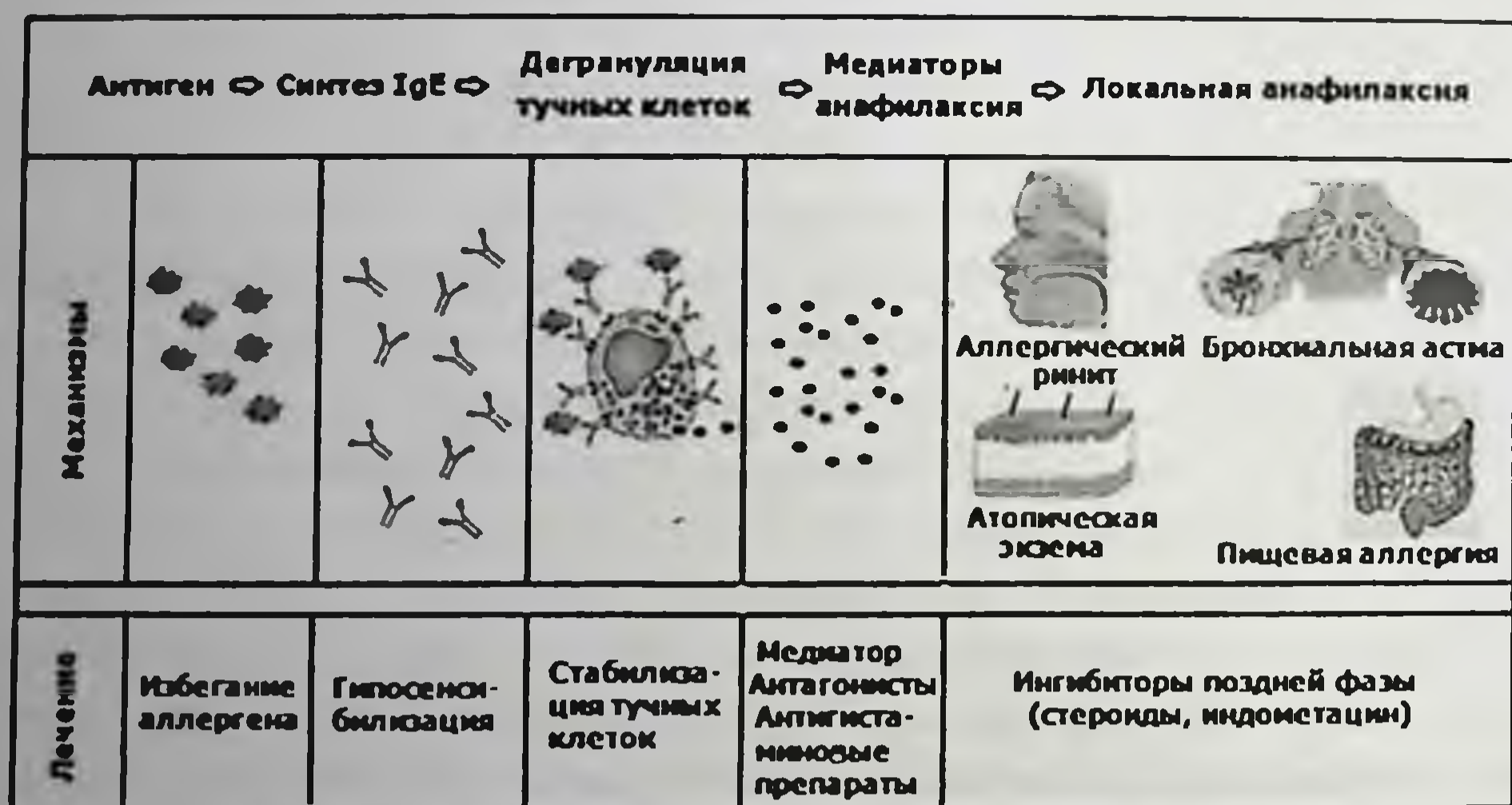


Рисунок 13. Механизмы реакции гиперчувствительности I-типа.

Клиническими проявлениями ГНТ – тип 1. являются астма, сенная лихорадка, экзема, крапивница, пищевая аллергия (например, на клубнику). Все они имеют наследственный компонент и получили название атопических реакций; дети родителей, страдающих атопией, составляют группу риска по ГНТ.

Для выявления аллергена используют простые кожные пробы: в кожу вводится «подозреваемый» аллерген или тест-

система из нескольких аллергенов в небольших количествах. В месте введения «виновника» атопической реакции возникает гиперемия с образованием волдыря (рис. 14)



Рисунок 14. Обследование при аллергии

Методом терапии является десенсибилизация заключающаяся во введении возрастающих доз аллергена (механизм эффекта не ясен), при котором происходит переключение продукции IgE на IgG-антитела; антигистаминные препараты, специализированные лекарственные средства.

Гиперчувствительность – тип 2. обусловлена активностью антител классов IgG и IgM, направленных к антигенам клеточной поверхности; присоединение к этому комплексу комплекса комплемента (через Fc рецептор) приводит к антителозависимой цитотоксической реакции и гибели клетки по трем направлениям: комплементзависимый цитолиз; фагоцитоз; антителозависимая клеточная цитотоксичность (рис).

Проявлением ГНТ тип 2 являются иммунологические осложнения при переливании иногруппных эритроцитов; гемолитическая болезнь новорожденных; повреждение базальных мембран в тканях; сверхострое отторжение трансплантата (см. также 6.2).

Профилактика гемолитической болезни новорожденных. (Rh-профилактика) используется с 1969 года. Суть ее у Rh-отрицательной матери после беременности Rh-положительным плодом остаются в кровотоке Rh+-эритроциты. Родильнице сразу после родов вводят RhD-антитела, чтобы разрушить эти эритроциты и избежать сенсибилизации, т.е. образования у

женщины Rh⁺-антител, которые при повторной беременности могут вызвать гемолиз у плода.

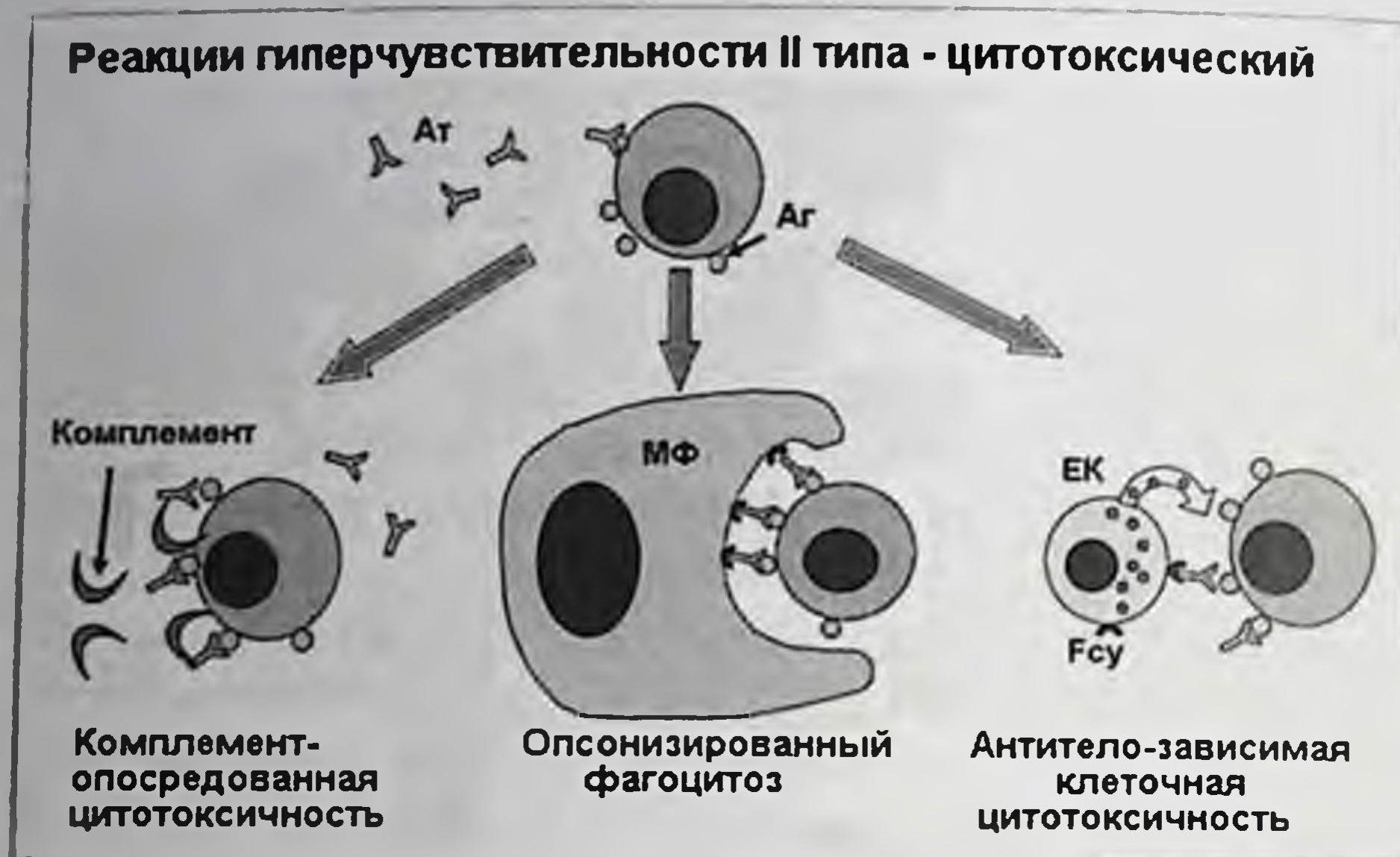


Рисунок 15. Механизмы реакции гиперчувствительности II-типа.

Сверхострое отторжение трансплантата развивается в том случае, когда у реципиента имеются антитела к тканям трансплантата в результате предшествующих гемотрансфузий или беременностей (ABO или HLA-сенсбилизация). Антитела фиксируются на трансплантате; присоединение к этому комплексу у компонента приводит к немедленному отторжению, часто прямо «на операционном столе». Реакция возможна для тех органов и тканей, где сразу восстанавливается кровообращение. Профилактика заключается в постановке реакции между сывороткой реципиента и эритроцитами (перекрестная проба) или лейкоцитами (выявление предсуществующих HLA-антител) донора.

Гиперчувствительность – тип 3 (болезнь иммунных комплексов).

При нормально функционирующей иммунной системе многочисленные комплексы «антиген – антитело», образующиеся

в организме, разрушаются макрофагально-фагоцитарной системой. При «сбое» иммунной системы комплексы откладываются в тканях (почки, артерии, суставы, легкие), тем самым нарушая нормальную функцию этих органов.



Рисунок 16. Механизмы гемолитической болезни у новорожденных

Нозологии, относящиеся к «болезням иммунных комплексов»; проказа, малярия, вирусный гепатит, стафилококковый эндокардит. Если комплексы откладываются в капиллярах почечных клубочков, это затрудняет фильтрацию мочи; отложение в сосудах увеличивает проницаемость сосудистой стенки, что приводит к кровоизлияниям.

Гиперчувствительность - тип 4 (замедленного типа) развивается не ранее чем через 12 часов; во многих случаях через несколько дней после контакта с антигеном. В отличие от описанных выше, где главным «фигурантом» являются антитела, ГЗТ реализуется клеточными механизмами. ГЗТ можно вызвать переносом Т-лимфоцитов из сенсibilизированного организма в интактный. В основе ГЗТ лежит измененная реакция Т-клеточной защиты. Антиген контактирует с антиген-презентирующими клетками (часто при развитии ГЗТ в коже, т.е. контактной форме, это дендритные клетки Лангерганса); АПК выделяют цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12), которые активируют

антигенспецифичную Т-клетку памяти и макрофаги. Макрофаги дифференцируются в эпителиоидные клетки; при гранулематозном типе ГЗН они сливаются друг с другом, что в конечном итоге приводит к формированию гранулемы. Как компонент ГЗТ обнаруживается активация Т-лимфоцитов, которые претерпевают бласттрансформацию *in vivo*.

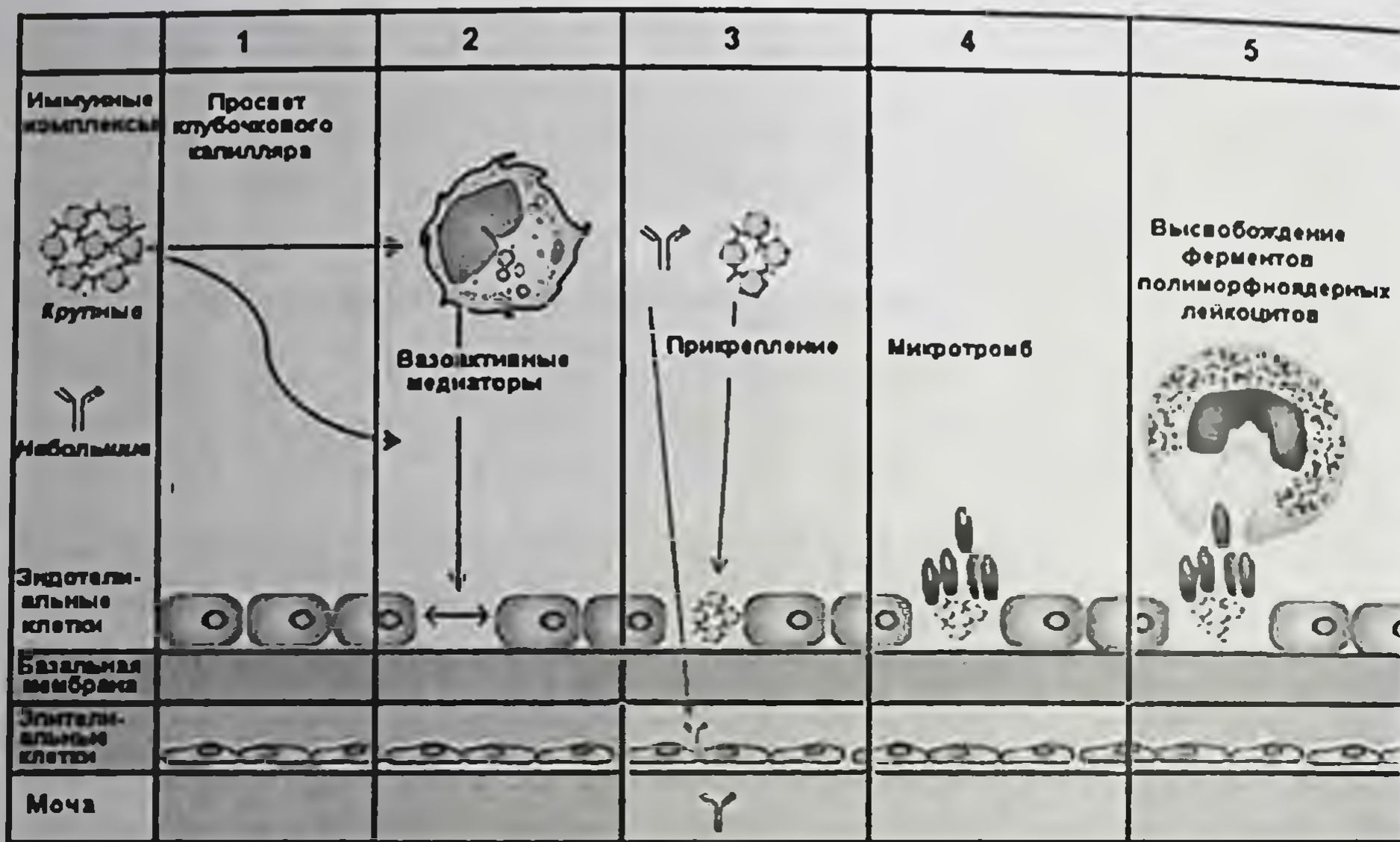


Рисунок 17. Механизмы реакции гиперчувствительности III-типа (схема отложения иммунных комплексов в почечных клубочках).

Клиническими проявлениями ГЗТ4 типа являются: проказа, туберкулез, шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, т.е. такие болезни, при которых имеет место хроническое персистирование антигена,, будь то бактерии, грибы, простейшие (для саркоидоза и болезни Крона присутствие инфекционного агента не доказано).

Факторы, предохраняющие от развития аллергических заболеваний. В рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). , которая проводится на протяжении уже почти 20 лет и охватывает 64 страны мира, было проанкетировано и обследовано около 2 миллионов человек. В программе принимали

участие дети 6-7 лет и 12-14 лет, а также их родители. В результате был выявлен ряд интересных фактов. Оказалось, что:

- сельские жители достоверно реже болеют аллергическими заболеваниями, чем городские;

- вероятность развития аллергии у ребенка меньше, если во время беременности его мать постоянно была в контакте с домашними животными;

- в многодетных семьях младшие дети реже, чем старшие болеют аллергическими заболеваниями, а чаще простудными;

- ранняя колонизация кишечника комменсальными микроорганизмами, такими как лакто- и бифидобактерии, а также инфицирование *Helicobacter pylori* и *Toxoplasma gondii* предохраняет от аллергических заболеваний;

- дети, перенесшие корь, гепатит А, а также имеющие положительную пробу с туберкулином (подтверждение инфицирования *Mycobacterium tuberculosis*) реже имеют проявления аллергии;

- вакцинация детей на 1 году жизни является фактором, ассоциированным с низким уровнем аллергических заболеваний (исключением является прививка против коклюша).

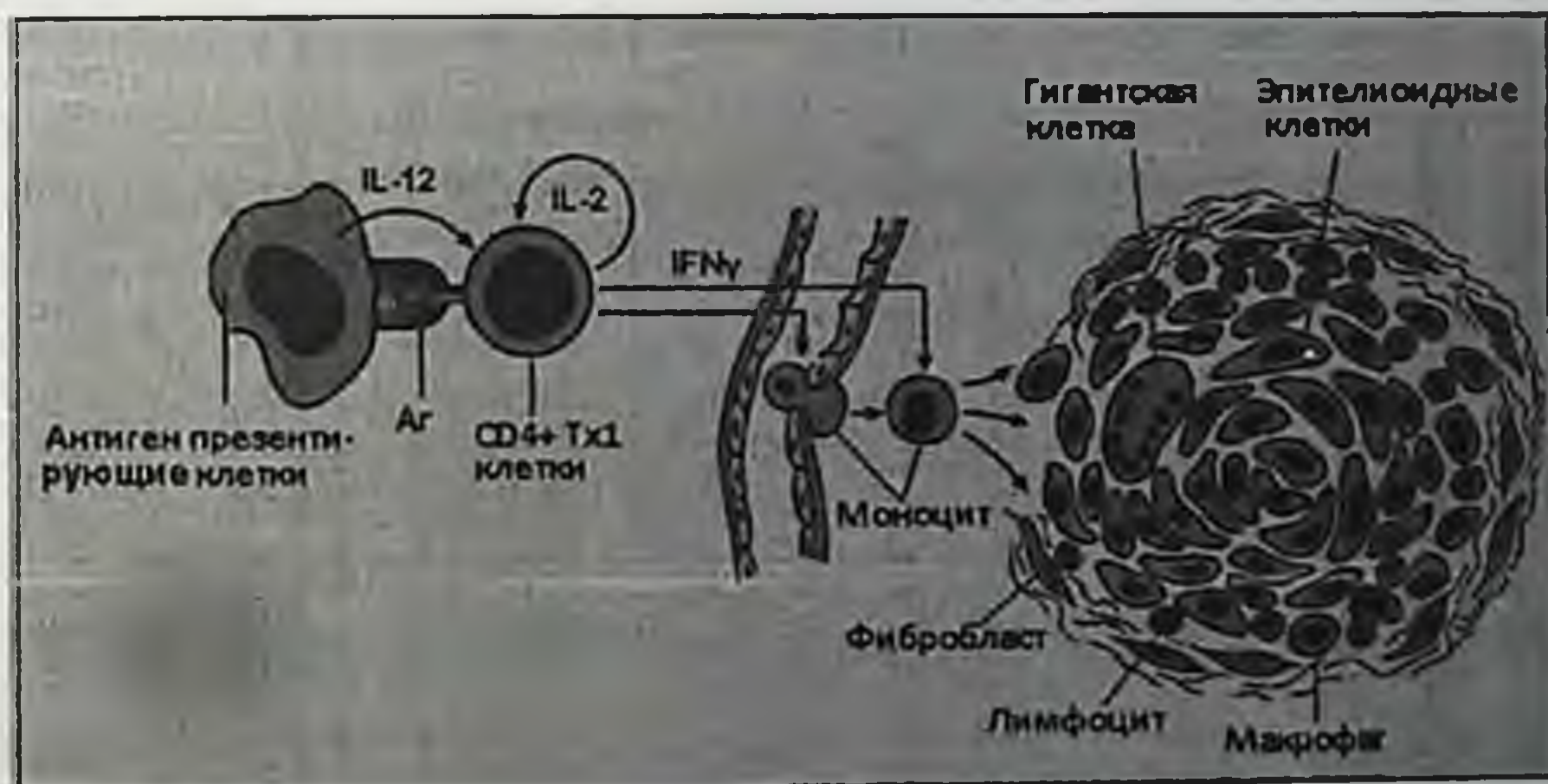


Рисунок 18. Механизмы гиперчувствительность IV типа (схематические)

На основании этих и других подобных фактов в 1989 году была сформулирована «Гигиеническая гипотеза». Согласно этой гипотезе одним из главных факторов, способствующих увеличению частоты аллергических заболеваний, является более низкая инфекционная заболеваемость детей раннего возраста. Переход от сельского хозяйства к промышленным технологиям привел к уменьшению контакта с микроорганизмами. Полагают, что такие контакты в раннем детстве, препятствуют развитию аллергических заболеваний, поскольку большинство патогенных возбудителей способствуют переключению на ТН1 ответ, а цитокины выделяемые Т-хелперами I типа переключают В-лимфоциты с синтеза IgE на синтез IgG.

Позже было установлено, что дети, получавшие антигельминтные препараты для лечения паразитарных инфекций, имели большую распространенность атопии по сравнению с детьми которые не получали такого лечения и были заражены гельминтами. С одной стороны, острая паразитарная инвазия провоцирует развитие ТН2 опосредованного IgE-ответа, и полученные результаты, казалось, идут в разрез с гигиенической гипотезой, но с другой стороны известно, что при длительном носительстве гельминты активируют образование Treg лимфоцитов. С учетом новых данных гигиеническая гипотеза была дополнена. Теперь принято считать, что от развития аллергии защищают инфекции, способные поддерживать баланс ТН1/ТН2 и/или Treg/ТН2 с превалированием ТН1 или Treg клеток. Поэтому, снижение частоты контактов с инфекционными патогенами и комменсальными микроорганизмами приводит к снижению активности образования ТН1 или Treg лимфоцитов и увеличивает риск развития аллергических заболеваний.

Большинство инфекций, вызывающих заболевания в детском возрасте (за исключением небольшого количества респираторных вирусных), защищают от аллергических болезней.

Таким образом, наличие генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций, излишне строгое соблюдение гигиенических мероприятий и как следствие отсутствие достаточных контактов с микроорганизмами, а также низкая

частота инфекционных заболеваний в раннем возрасте способствуют нарушению иммунорегуляторных механизмов и развитию аллергических заболеваний.

Аутоиммунные состояния возникают вследствие выработки антител, реже аутоиммунных Т-лимфоцитов, к собственным тканям организма. Хотя иммунитет в этой ситуации работает по механизму гиперчувствительности немедленного типа 2, представляется целесообразным их выделить в самостоятельную линию гиперреактивности.

К патологиям, связанным с аутоантителами относятся: аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, тромбоцитопеническая пурпура.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА) развивается, когда в организме спонтанно вырабатываются антитела к собственным эритроцитам.

ЧАСТЬ 3.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Традиционно считается, что первичные ИД – редкие, чуть ли не казуистические заболевания. К сожалению, это не верно. По расчетам экспертов Европейского Бюро Первичных Иммунодефицитов (ESID), число пациентов с первичными ИД (с учетом селективного дефицита IgA) составляет от 100 до 200 на 100 000 населения. Это значит, что в Узбекистане проживает не менее 32 тысяч лиц с врожденными дефектами иммунитета, причем у 99% из них эти заболевания не диагностированы. Одной из основных причин такой гиподиагностики, является низкая осведомленность врачей об иммунодефицитных состояниях.

Иммунодефицитные состояния лежат в основе большой группы заболеваний, связанных с дефектом гуморального или клеточного звена иммунитета.

В настоящее время известно уже свыше 120 различных первичных ИД, их клинические проявления весьма разнообразны, но существует несколько очень типичных особенностей, присущих практически всем заболеваниям этой категории. Характерным для пациентов с ИД является:

- рецидивирующее, затяжное, хроническое, тяжелое течение заболеваний инфекционной этиологии;
- причинным фактором этой патологии нередко являются оппортунистические бактерии, простейшие, грибы;
- низкая эффективность антибактериальных препаратов при лечении этих заболеваний;
- инфекционная патология не редко сочетается с пороками развития, ей сопутствуют аутоиммунные, аллергические и онкологические болезни.

Наследственные иммунодефицитные состояния обусловлены мутациями специфических генов иммунного ответа, или Ig-

генов. Эти мутации фенотипически проявляются как нарушения процессов созревания, дифференцировки и функции клеток, способных специфически распознавать антигены и отвечать на них иммунной реакцией, т.е. реакцией Т- и В-лимфоцитов. Условно первичные иммунодефициты можно разделить на три типа:

- комбинированные ИД;
- иммунодефициты с преимущественным поражением клеточного иммунитета;
- преимущественно гуморальные иммунодефициты.

Среди наследственных иммунодефицитных состояний наиболее изучены следующие формы.

Первичная гипогаммаглобулинемия, сцепленная с полом (болезнь Брутона), встречается с частотой 1:1000000. У больных резко снижено содержание IgA, IgG, IgM. Предполагают, что в результате генной мутации нарушен синтез легких цепей иммуноглобулинов всех классов. Мутация затрагивает ген регулятор, лежащий в X-хромосоме. Клинически болезнь Брутона проявляется рецидивирующими тяжелыми бактериальными инфекциями с поражением дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и кожи (отит, конъюнктивит, гайморит, бронхит, пневмония, пиодермия), нередко осложняющимися сепсисом. В крови и лимфоидной ткани отсутствуют В-лимфоциты. Суммарная сывороточная концентрация IgM, IgG и IgA < 200 мг/дл и уровня В-лимфоцитов менее 1% среди лимфоцитов периферической крови. Отмечается высокая летальность в раннем детском возрасте.

Швейцарский тип гипогаммаглобулинемии (наследственная гипогаммаглобулинемия) – тяжелый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся полным отсутствием в крови Т- и В-лимфоцитов. Заболевание проявляется в первые 6 месяцев жизни ребенка, в организме которого не вырабатываются антитела, и отсутствует ответ клеточными иммунными реакциями. Дети погибают в первые два года жизни от инфекций различной природы.

Синдром Незелофа (лимфоцитарная дисгенезия) – наследственная недостаточность иммунитета; характеризуется отсут-

ствием клеточных реакций иммунной защиты, недостаточностью в крови Т-лимфоцитов. Заболевание аутосомно-рецессивное, возникает в первые недели и месяцы жизни. Клинически проявляется задержкой развития, затяжными гнойными процессами на коже, в легких, нередко возникновением сепсиса. В большинстве случаев заканчивается летальным исходом. Как правило, на вскрытии обнаруживается гипоплазия либо атрофия вилочковой железы.

Синдром Ди Джорджа – врожденное отсутствие вилочковой железы и паращитовидных желез. Наблюдается нарушение клеточных механизмов иммунитета с уменьшением в крови количества Т-клеток. Клинически характеризуется гипокальциемией, судорогами, признаками кандидоза, инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей, расстройством пищеварения.

Изолированный Т-клеточный дефицит, при котором реакции клеточного иммунитета не определяются. При этом дети способны вырабатывать специфические антитела на очень низком уровне. Пациенты обладают сопротивляемостью и бактериальным инфекциям, но вирусные инфекции протекают в тяжелой форме. Летальность на 1-ом месяце жизни составляет 55%, в первые 6 месяцев жизни – 86%.

Синдром Луи-Бара (атаксия-телеангиэктазия). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Гипоплазия тимуса. Полное отсутствие или снижение IgA, отсутствие IgE, повышенный уровень IgM. Клинически характеризуется мозжечковой атаксией, телеангиэктазией склер и кожи, повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям, задержкой физического развития, прогрессирующим поражением нервной системы, вялотекущей хронической пневмонией. Прогноз неблагоприятный.

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наблюдается снижение уровня IgM и высокое содержание IgA, лимфоцитопения, тромбоцитопения. У детей встречаются повторные гнойные инфекции, экзема, спленомегалия, кровотечения. . Характеризуется геморрагическим синдромом, повышенной восприимчивостью к инфекциям (бактериальным, вирусным). У Т-лимфоцитов больных СВО от-

сутствуют микроворсинки, отсутствует или снижена экспрессия поверхностного CD43. Снижена способность вырабатывать специфические антитела к полисахаридным антигенам. Большинство больных погибает в раннем возрасте от кровотечений, злокачественных новообразований, инфекций.

Первичные иммунодефициты выявляются у детей в раннем возрасте, многие формы чрезвычайно опасны, плохо поддаются терапии. Преобладающая часть таких пациентов не доживает до взрослого состояния и остается известной преимущественно педиатрам.

3.1. Вторичные иммунодефициты

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС) являются не мифом, а реальностью настоящего времени и определяют тяжесть клинического течения любой патологии, развитие осложнений, торпидность к проводимой терапии и серьезность прогноза.

Причины вызывающие вторичные иммунодефицита.

По данным ВОЗ и материалам многочисленных исследований и монографиях среди заболеваний человека, наиболее часто сопровождающихся иммунодефицитными состояниями являются:

- **бактериальные инфекции:** стафилококковые, стрептококковые, менингококковые, туберкулез, лепра, сифилис и др. Изменения в системе иммунитета как следствие бактериальных инфекций характеризуется гетерогенностью, в равной степени они могут быть связаны и с гуморальным и с клеточным иммунитетом, с различной степенью угнетения, как местного, так и системного иммунного ответа вплоть до генерализованного угнетения. Практически во всех случаях вторичных иммунодефицитов, вызываемых бактериальными инфекциями нарушается функция фагоцитирующих клеток.

- **вирусные инфекции:** корь, краснуха, грипп, гепатиты, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, СПИД и

др. Изменение в системе иммунитета при вирусных инфекциях в значительной мере определяется их характером – острые, хронические, врожденные. При острых вирусных инфекциях (корь, краснуха, грипп, паротит, ветрянка, оспа, гепатит) нарушается функция CD-8 – Т-лимфоцитов и появляются факторы, блокирующие ее, изменяются функции нейтрофилов и происходит последующее присоединение бактериальных инфекций. При хронических вирусных инфекциях наблюдается аномальное повышение титров антител и появление иммунных комплексов антиген-антитело. При врожденных инфекциях изменения незначительны (в случаях инфекций вызванных цитомегаловирусами) или же происходит (в случае вируса краснухи) угнетение (вплоть до отсутствия ответа) гуморального и клеточного иммунного ответа на специфические антигены, изолированная недостаточность некоторых иммуноглобулинов (чаще всего IgA и IgG). Отмечается выраженный тропизм ряда вирусов к лимфоцитам человека: вирус Эпштейна-Барра инфицирует В-лимфоциты, вирус подострого панэнцефалита резко угнетает иммунитет в результате действия на CD-8 – Т-клетки, вирус врожденной краснухи блокирует дифференцировку лимфоидным клеткам, ВИЧ поражает CD-4 – Т-лимфоциты и макрофаги;

- **протозойные и глистные болезни** – малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, кишечные паразиты и др. При гельминтозах и протозойных инфекциях чаще всего вторичный иммунодефицит обусловлен активацией неспецифических супрессоров, изменением функции макрофагов, митогенной активностью гельминтов с длительной поликлональной активацией В-лимфоцитов, снижением их чувствительности и ослаблением гуморального иммунитета, выделением некоторыми паразитами веществ, оказывающих цитотоксическое действие на лимфоциты, а также подавляющее их активность;

- **хронические заболевания**, сопровождающиеся стойкой недостаточностью иммунитета: злокачественные опухоли, аутоиммунные и аллергические заболевания, эндокринные расстройства (сахарный диабет, тиреотоксикоз), болезни почек, другие хронические болезни;

- **нарушение питания:** недостаточность белка, дефицит микроэлементов (цинка, железа, меди и др.), витаминов; нарушение всасывания; потеря белка через кишечник, почки; ожирение, истощение. Дефицит микроэлементов: дефицит железа вызывает угнетение Т-клеточной функции, дефицит меди лимфопению, угнетение CD-4 – Т-лимфоцитов, дефицит цинка, дефицит селена, особенно в комбинации с авитаминозом Е вызывает ингибицию продукции антител и тимического гормона.

Вторичный иммунодефицит вызывают также:

- воздействие антропогенных (лучевого, химического, биологического) факторов,

- лекарственные препараты: способность лекарственных препаратов реализовать иммуносупрессию описана для антибиотиков (неомицин, тетрациклин, олеандомицин, стрептомицин, пенициллин, левомецитин), нитрофуранов (фурацилин, фурагин), алкилирующих производных (циклофосфан и др.), кортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон и др.), антимерабололиков (6-меркаптопурин, 5-фторурацил);

- хирургические вмешательства, анестезия вызывает через 4-24 часа лимфопению: торможение функции иммунной системы сохраняется до 30 дней; потеря иммунокомпетентных клеток при кровотечениях, удалении вилочковой железы и т.т.;

- гиподинамия, длительно сниженная мышечная нагрузка (космонавты, больные с продолжительным постельным режимом и др.). Гиподинамия вызывает атрофические изменения со стороны лимфоидных органов. Основные изменения в системе иммунитета при длительной гиподинамии заключается в снижении активности ЕК-клеток, уменьшении продукции цитокинов, возрастании уровня сывороточных иммуноглобулинов, особенно классов А и М;

- чрезмерные физические нагрузки подавляют иммунные процессы; на непродолжительное время после них организм становится уязвимым ко всевозможным повреждающим воздействиям, в том числе к инфекциям. При истощающих физических нагрузках наблюдается лимфопения, снижение функций иммунокомпетентных клеток, их противовирусная резистент-

ность, значительное снижение иммуноглобулинов в сыворотке крови и слюне, снижение антигенпредставляющей функции и экспрессии молекул ГКГС 2;

- стрессы эмоциональные у людей предрасположенных к стрессам вызывает активацию в иммунной системе, при сильном продолжительном стрессе прослеживаются значительные деструктивные процессы в иммунной системе.

Виды вторичных иммунодефицитных состояний

Стойкие нарушения в иммунной системе при вторичных иммунодефицитных состояниях могут быть разнообразными, а дефекты иммунитета могут быть на разных уровнях дифференцировки иммунных клеток. Можно выделить 4 вида вторичных ИДС:

1. дефицит Т-системы иммунитета (часто);
2. дефицит В-системы иммунитета (изолирование крайне редко);
3. дефицит системы фагоцитоза;
4. комбинированы иммунодефицит (часто).

3.2. Инфекции

Многовековая борьба человечества с инфекциями способствовала развитию иммунологии. Благодаря открытию вакцин против оспы и бешенства, массовой иммунизации против дифтерии, внедрению туберкулиновой реакции в целях диагностики, значительно снизилось количество остро протекающих эпидемий и увеличилась средняя продолжительность жизни.

В основе механизмов противoinфекционной защиты лежат сложные взаимодействия организма с возбудителем инфекции. Неспецифические и специфические реакции, возникающие при этом в организме, зависят от генотипа, возраста, питания, эндокринных и других факторов индивидуума, а также от дозы, «входных путей» и вирулентности инфекционного агента.

Неспецифические механизмы

Нечувствительность организма к определенным возбудителям (резистентность) зависит от ряда факторов, роль которых изучена еще недостаточно. Важным, но не всегда надежным барьером для проникновения в организм инфекции служат эпителий, роговой слой, секреты придатков кожи, а также мерцательный эпителий слизистых оболочек. Определенную роль играют также рецепторы к бактериям и вирусам на мембране клетки. Значение клеток фагоцитарной системы (моноцит, макрофаг, гранулоцит) в инфекционном иммунитете описал еще И.И.Мечников. Они элиминируют возбудителя без участия иммунных факторов. Многие бактерии и вирусы лизируются внутриклеточно (например, пневмококки, вирусы герпеса). Другие, наоборот, могут паразитировать и размножаться в макрофагах (например, листерии, микобактерии туберкулеза). Значение подобных процессов особенно ярко показано при первичных функциональных дефектах фагоцитарной системы (например, хронический гранулематоз в детском возрасте). Наряду с макрофагами и гранулоцитами большое значение имеют продукты их секреции. Практически во всех биологических жидкостях организма встречается бактерицидный фермент лизоцим, который воздействует на мурамилпептид клеточной оболочки грамположительных бактерий непосредственно или активируя систему комплемента. Ряд других макрофагальных ферментов (коллагеназа, эластаза, лизосомные ферменты) и компоненты комплемента могут оказывать прямое хемотаксическое действие или, разрушая ткани, стимулировать выделение факторов хемотаксиса. Тем самым они способствуют развитию неспецифического воспалительного процесса. Аналогичным свойством обладают простагландины, вырабатываемые макрофагами. Все названные механизмы усиливаются при иммунологически индуцированной активации макрофагов.

Система комплемента может быть активирована специфически (с помощью иммунных комплексов) или неспецифически (например, самим возбудителем). C3a, C5a, C5b67 оказывают

хемотаксическое действие и тем самым стимулируют воспалительный процесс. С423b при участии иммуноглобулинов опосредует так называемую иммунную адгезию возбудителя на поверхности макрофага и тем самым способствует эндоцитозу. Комплекс C5b-C9, очевидно в соединении с лизоцимом, приводит к лизису бактерий. Наряду с классическим (через C1) существует еще так называемый альтернативный путь активации комплемента – через систему пропердина.

Специфические механизмы

Иммунный ответ организма с помощью реакции антител или активированных лимфоцитов приводит к элиминации соответствующего возбудителя (стерильный иммунитет), а при повторном контакте с возбудителем той же антигенной структуры способен предотвратить или по крайней мере ослабить тяжесть инфекции. Продолжительность иммунитета различна: при одних инфекциях (например, гриппе) она мала, а при других невосприимчивость (ветрянке, коклюше) сохраняется в течение всей жизни. Особое значение имеет защита от хронических и персистирующих инфекций, которые проявляются несмотря на предшествующую выработку факторов иммунитета к данному возбудителю (преиммунитет). В этих случаях либо недостаточен иммунный ответ (например, продукция антител к патогенетически незначимым антигенным детерминантам), либо локализация возбудителя, его размножение или персистенция недоступны для иммунных реакций. Кроме того, вирусы могут «избежать» действия иммунных механизмов за счет мутации или модуляции антигенов на мембране инфицированных клеток, а простейшие – вследствие перекрестно реагирующих мембранных антигенов.

Механизмы, опосредуемые антителами.

Гуморальные антитела способны экстрацеллюлярно воздействовать на возбудителя инфекции. При участии комплемента (C5b-C9) они могут оказывать бактерицидное действие, связываясь с соответствующими детерминантами мембраны возбу-

теля. Однако последний может оставаться вирулентным даже при образовании такого комплекса, как возбудитель – антитело – факторы комплемента. Связывание возбудителя с IgG1 и IgG3 (иммунное опсонирование) стимулирует фагоцитоз такого комплекса макрофагами, нейтро- и эозинофильными гранулоцитами. Этот процесс осуществляется через поверхностные Fc-рецепторы. IgM, активируя систему комплемента (сильнее чем IgG), приводит к фиксации комплексов антиген – антитело – комплемент на C-рецепторах макрофагов (иммунная адгезия). Этот процесс способствует поглощению данного комплекса, а также внутриклеточному поражению возбудителя.

В отличие от сывороточных антител классов IgM и IgG секреторный IgA синтезируется исключительно клетками слизистых оболочек респираторного и желудочно-кишечного трактов и поэтому играет важную роль при инфекционных поражениях внутренних органов. Секреторный компонент обеспечивает защиту IgA от действия протеолитических ферментов.

Реакции клеточного иммунитета клинически имеют особое значение, так как опосредуют цитотоксичность лимфоцитов и другие механизмы клеточного типа. Они играют важную роль в элиминации внутриклеточно паразитирующих облигатных бактерий и простейших, а также при большинстве вирусных заболеваний. Клеточная цитотоксичность направлена против возбудителя, чьи антигены, содержащиеся в капсуле микроба, встраиваются в мембрану клетки хозяина, и проявляются в двух формах:

- АЗКЦ, при которой антитела IgG (реже IgM) связываются через Fab-фрагмент на инфицированной клетке, а через Fc-фрагмент на клетке-эффекторе. В качестве клеток-эффекторов прежде всего выступают лимфоциты, а именно К-клетки (киллеры), иногда также макрофаги и нейтрофилы;

- прямая клеточная цитотоксичность, обусловленная сенсibilизированными Т-лимфоцитами (клетками-киллерами), основанная на непосредственном контакте между лимфоцитом и инфицированной клеткой.

В подавляющем большинстве случаев инфекционные агенты проникают в организм через слизистые оболочки в трех основ-

ных системах – дыхательной, пищеварительной и мочеполовой. Наиболее ранние иммунологические события при инфекционных процессах связаны с иммунной системой слизистых оболочек.

Первоначально инфекционный агент распространяется лимфогенным путем, и регионарный лимфатический узел становится первым фильтром для этого агента и одновременно местом формирования первичного иммунного ответа. Преодоление данного барьера приводит к септицемии и генерализации распространения микроорганизма с вероятным формированием вторичных очагов в тканях и с вовлечением в иммунный ответ селезенки и других лимфоидных образований (в зависимости от локализации очагов).

Условия размножения различны для разных микроорганизмов. Многие из них (значительное число бактерий, грибы, крупные паразиты и др.) делятся, находясь в межклеточном пространстве. Другие для размножения нуждаются в пребывании внутри клетки (вирусы, микробактерии, микоплазмы, спирохеты, листерии, риккетсии, значительное число простейших), а ретровирусы в принципе не могут реплицироваться вне клетки-хозяина. Однако в жизни всех микроорганизмов, включая вирусы, есть периоды пребывания вне клетки.

Локализация инфекционных агентов вне или внутри клетки является ключевым фактором для определения типа иммунного ответа организма. При внеклеточной локализации микроорганизма иммунная система реагирует на его антигены, а микробная клетка может модифицировать эту реакцию, воздействуя токсинами или иными субстанциями. Эффекторныe факторы иммунной защиты также взаимодействуют непосредственно с микроорганизмом. Обычно в этих случаях развивается Th2-зависимый иммунный ответ и основными «инструментами», определяющими специфичность различных механизмов защиты, становятся гуморальные антитела.

Когда микроорганизм локализуется внутри клетки, существенными оказываются детали этой локализации: в цитоплазме, в гранулах, в случае вирусов – в цитоплазме с представи-

тельством генетического аппарата в ядре, а некоторых антигенов – на клеточной мембране. В этих случаях развивается преимущественно Th-1-зависимый клеточный ответ и действенными оказываются в основном клеточные эффекторный механизмы, приводящие не к избирательной элиминации патогена, а к гибели клетки и деструкции всего ее содержимого вместе с инфекционным агентом.

Какие особенности патогена и его ассоциаций с клетками обуславливают выбор направления иммунного ответа в этих случаях, неизвестно, хотя известно, что ключевым при этом является выбор антигенпредставляющих и других вспомогательных клеток (В-лимфоцитов и тучных клеток при развитии гуморального ответа и дендритных клеток и макрофагов при развитии клеточного ответа), а также цитокинов, выделяемых на этапе подключения лимфоидных клеток (ИЛ-4 или 12).

Бактериальные инфекции.

В принципе при бактериальных инфекциях действуют все механизмы неспецифической защиты. Особую роль играет прямое бактерицидное влияние системы комплемента, а также эндоцитоз с помощью клеток фагоцитарной системы. Первичный эндоцитоз отдельных бактерий зависит от поверхностной структуры возбудителя (например, R-форма фагоцитируется быстрее, чем S) и от входных ворот инфекции, а вследствие этого от возможности контакта с различными популяциями макрофагов. После поглощения бактерий клетками фагоцитарной системы их участь довольно различна:

- в большинстве случаев бактерии погибают под воздействием описанных ранее механизмов. Оболочка бактерии может разрушаться не полностью, если она содержит труднорастворимые гликолипиды (например, у стрептококков, микобактерий);

- отдельные бактерии (листерии, бруцеллы, микобактерии) могут размножаться внутриклеточно, так как их разрушению препятствует процесс торможения фагосом и лизосом. Блокада бактерицидной активности макрофагов определяется также массивностью инфекции (дозой вводимого антигенного материала).

Существуют виды бактерий, которые с трудом поддаются катаболизму. В результате их фагоцитоза происходит секреция лизосомных ферментов, сопровождаемая сильным неспецифическим воспалением, которое может быть усилено под влиянием факторов системы комплемента и других хемотаксических стимулов (лимфокинов, продуктов секреции бактерий). О значении механизма внутриклеточной бактерицидности свидетельствуют прежде всего состояния, обусловленные дефектами фагоцитов, например, хронический гранулематоз у детей.

Реакции гуморальных антител играют решающую роль в элиминации бактерий, не способных размножаться внутриклеточно. Выработка антител может отсутствовать или быть сниженной при бактериальных поражениях слизистых оболочек (например, гонококками, холерными вибрионами). В данном случае определенную роль, вероятно, играет секреторный IgA. Все другие механизмы, связанные с действием возбудителей на организм, вызывают повышение концентраций IgG и IgM в сыворотке. Продолжительность сенсibilизации различна, в основном она не превышает нескольких лет.

Часть возбудителей приобретает патогенный характер за счет выделяемых ими токсинов. В первую очередь следует назвать эндотоксины следующих возбудителей:

- *Corynebacterium diphtheriae* (токсин цитохрома b человека),
- *Clostridium tetani* (нейротоксичный тетаноплазмин),
- *Clostridium perfringens* и т.п. (до 12 токсинов, в том числе лецитиназы, протеиназы, дезоксирибонуклеазы и гиалуронидазы),
- *Clostridium botulinum* (3 протеазорезистентных и термолабильных нейротоксина),
- *Bordetella pertussis* (2 токсина).

Механизмы клеточного иммунитета играют важную роль при инфекциях, вызываемых бактериями, способными размножаться внутриклеточно (листерии, бруцеллы, микобактерии). За специфическим распознаванием и индукцией иммунного ответа следует повторный контакт уже сенсibilизированного Т-лимфоцита с антигеном, что приводит к продукции лимфокинов. Эти медиаторы иммунного ответа вызывают активацию

макрофагов. Клетки-эффекторы оказывают бактерицидное действие непродолжительное время, реакции клеточного иммунитета, напротив, сохраняются в течение многих лет (до 20 лет).

Патогенетическое нарушение клеточного иммунитета особенно четко было продемонстрировано при лепре. Так, у больных с доброкачественными (так называемые пограничные группы) и туберкулоидной формами наблюдают типичную гистологическую картину иммунной реакции замедленного типа. Количество обнаруживаемых микобактерий незначительно. Лепроматозная форма, напротив, сопровождается некротизирующим аллергическим васкулитом, характерным для реакций иммунных комплексов. В связи с этим отмечают уменьшение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов с более выраженным антигелообразованием. Микобактерии обнаруживают в большом количестве. Так называемая «Bordeline»-группа представляет собой переходную форму между лепроматозной и туберкулоидной. Причины различных форм проявления лепры не известны.

Подобные нарушения иммунных механизмов наблюдают при сифилисе. Для первичной и вторичной стадий заболевания характерны реакции гуморальных антител, иногда с отложением иммунных комплексов; при третичном сифилисе и латентной форме главную роль играют реакции клеточного иммунитета.

Пиодермии (лат *piodermia*) – группа острых и хронических гнойных заболеваний кожи, вызываемых пиогенными кокками, протеем, энтерококками, синегнойной и кишечной палочками и другими микроорганизмами.

Среди дерматологических патологий пиодермии составляют 17-43%. В экономически развитых странах их выявляют у 1/3 пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями. В детском возрасте заболеваемость выше, чем у взрослых, и составляет 25-60% общего числа дерматозов.

Наиболее часто выявляют у работников металлообрабатывающей, горнорудной, шахтной, деревообрабатывающей промышленности, в механизированных отраслях сельского хозяйства.

В северных широтах заболевание имеет осенне-зимнюю сезонность. В сухое летнее время года отмечают уменьшение

случаев пиодермии. В жарких странах с влажным климатом гнойничковые заболевания кожи по частоте заболеваемости уступают только микозам.

Ведущая роль в этиологии гнойных заболеваний кожи принадлежит стафилококкам: в 60-97% случаев *S. aureus* и в 25% - стрептококки. Реже пиодермии вызывают эпидермальный стафилококк (ранее считавшийся условно-патогенным), стрептококки групп А и В и др. Описана вспышка заболеваемости фурункулезом нижних конечностей у 110 пациентов, бывших посетителями одного и того же педикюрного салона. Возбудитель этой вспышки – *Mycobacterium fortuitum*, выявленная в ванночках для ног, используемых в салоне.

У здоровых людей *S. aureus* – высевают в 28-40% случаев со слизистых оболочек, крыльев носа, кожи подмышечных впадин и промежности. Выявление на коже или на слизистой оболочке носа патогенного штамма *S. Aureus* – важный фактор развития заболевания.

В большинстве случаев из гнойных очагов у больных с фурункулезом высевают антибиотикорезистентные штаммы *S. Aureus*. В 89,5% случаев *S. Aureus* резистентен к бензилпенициллину и ампициллину, в 18,7% - к эритромицину, а в 93% случаев чувствителен к цефалексину.

Таблица 7

Классификация пиодермий

Группа пиодермий	Поверхностные формы	Глубокие формы
Стафилодермии	Остиофолликулит. Фолликулит поверхностный. Сикоз вульгарный. Угри обыкновенные. Эпидемическая пузырчатка новорожденных.	Глубокий фоликуллит Фурункул, фурункулез Карбункул Гидраденит
Стрептодермии	Импетиго стрептококковое: заеда стрептококковая; интертригинозное воспаление; буллезное воспаление; кольцевидное воспаление; сифилоподобное воспаление; поверхностный панариций; сухая стрептодермия.	Целлюлит: рожистое воспаление; эктима обыкновенная

Стрепто-стафилодермии	Импетиго вульгарное смешанное	Хроническая язвенная пиодермия Шанкриоформная пиодермия
-----------------------	-------------------------------	--

Нарушение формального функционирования различных звеньев иммунной системы играет важную роль в патогенезе рецидивирующей пиодермии. Хронические бактериальные инфекции кожи могут быть проявлениями как первичных, так и вторичных иммунодефицитных состояний. При ХРФ выявляют изменения многих параметров иммунного статуса. У 71,1% больных с фурункулезом выявляют нарушения фагоцитарного звена иммунитета, приводящие к снижению внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов, дефектам образования активных форм кислорода.

Для пациентов, страдающих ХРФ, характерны изменения содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови. Как правило, у таких больных снижено количество CD4-T-лимфоцитов (у 20-50% пациентов) и повышено содержание CD8 T-клеток (у 14-60,4% пациентов) – цитолитических T-лимфоцитов. Таким образом, при ХРФ иммуносупрессия может быть одним из проявлений избыточной активности цитолитических T-лимфоцитов. Возможно, что повышение уровня CD8 T-лимфоцитов связано с присоединением вирусной инфекции. Существуют также данные о снижении у больных с ХРФ содержания как CD3 T-клеток в целом, так и CD4 и CD8 T-клеток в частности.

Количество активированных T-лимфоцитов (CD3 HLA-DR) при легком течении пиодермий не изменяется, но увеличивается при более тяжелых формах и снижается при часто рецидивирующих, очень тяжелых вариантах фурункулеза. При всех формах пиодермий повышается уровень содержания T-лимфоцитов, несущих маркер CD25 (рецептор к ИЛ-2) в периферической крови.

У больных с тяжелыми формами ХРФ снижен синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО- α (мощные стимуляторы фагоцитоза). У таких больных вне стадии обострения повышается спонтанное образование ФНО- α , ИЛ-8, ИФН γ и снижается индуцированное образование ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- α , ИФН γ .

Рецидивирующими бактериальными инфекциями различной локализации клинически проявляются также дефекты образования антител. У больных с ХРФ выявляют различные дисиммуноглобулинемии (так, для больных со стафилодермиями характерны: значительная гиперпродукция IgG и IgA, снижение содержания В-клеток и концентрации сывороточного IgA). У больных с тяжелым и упорным течением ХРФ в 78,9% случаев отмечено снижение аффинности антител к общей антигенной детерминанте всех бактерий.

У 20% больных с ХРФ отклонения параметров иммунного статуса не выявлены. Тяжесть нарушений лабораторных показателей обычно коррелирует с тяжестью клинических проявлений фурункулеза.

3.3. Острые респираторные инфекции

Острые респираторные инфекции обуславливают разнонаправленные расстройства иммунной реактивности и факторов неспецифической антиинфекционной резистентности. Итогом этого является обострение хронической патологии внутренних органов (табл.13.4).

Таблица 8

Влияние острых респираторных инфекций на обострение хронической патологии внутренних органов

Характер патологии	Частота обострения, %
Хронические неспецифические заболевания легких	57,9
Бронхиальная астма	
Ревматизм	30,5
Другие ревматические болезни	21,2
Гипертоническая болезнь	38,2
Ишемическая болезнь сердца	27,4
Язвенная болезнь	24,1
Болезни печени и желчевыводящих путей	31,6
Болезни кишечника	28,0
Болезни почек	23,3
Болезни мочевыводящих путей	42,7
Сахарный диабет	25,8

Болезни щитовидной железы	19,4
Климактерический невроз	42,9
Нейровегетативные расстройства	31,3
	61,1

Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищев (19996) выделяют четыре группы высокого риска, требующих особого внимания педиатров.

Первая группа риска включает новорожденных и детей раннего возраста. Можно считать, что у них имеются признаки «физиологического иммунного дефицита», который обусловлен недостаточностью синтеза секреторных IgA и секреторных антител, уменьшением содержания циркулирующих нормальных киллеров, снижением образования интерферона и других лимфокинов. В этот период жизни ребенка отмечается незрелость системы комплемента, относительное преобладание функции Т-супрессоров, ограничение образования вирусспецифических антител и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Вторая группа риска - это дети с иммунной недостаточностью. Замедленное созревание иммунной системы ребенка способствует развитию тяжелых форм ОРЗ. У больных определяется нарушение функции отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов (ОКТ-3, ОКТ-4, ОКТ-8).

Третья группа риска объединяет детей с низкой массой тела, несбалансированным вскармливанием, гипотрофией. Поскольку грудное вскармливание защищает организм ребенка от тяжелых ОРВИ за счет известных протективных факторов, ранний перевод ребенка на искусственное грудное вскармливание считается одним из существенных факторов риска ОРЗ в раннем детском возрасте. Ограничения в диете и гиповитаминоз у матери во время беременности также ведут к нарушениям дифференцировки лимфоцитов, подавлению синтеза ДНК и белков в лимфоидном аппарате ребенка, что часто ассоциируется с расстройствами реакций фагоцитоза.

Четвертую группу риска составляют женщины, перенесшие вирусные респираторные заболевания. Хотя терратогенное действие респираторных вирусов на плод не доказано, имеется

факт возрастания формирования полигенно наследуемых пороков развития в условиях эпидемии. Доказано, что вирус гриппа может вызвать структурные изменения хромосом, приводящие к гибели плода, развитию внутриутробной гипотрофии и недонашиванию.

3.4. Дизентерия

У больных острой дизентерией отмечается снижение количества общих Т-клеток, увеличение Т-супрессоров. Функциональная активность Т-клеток, выраженность кожных проб у больных пациентов на антигены ингибируется. При хроническом течении инфекции Т-лимфопения прогрессивно увеличивается. Содержание В-лимфоцитов характеризуется недостаточностью этого вида клеток. В начале заболевания концентрация IgA падает, впоследствии уровень иммунных глобулинов всех классов возрастает. Частотный анализ выявляет низкий процент пациентов с нормальными значениями параметров по Т-системе иммунитета: по Т-клеткам – у 7-17%, Т-супрессорам – у 21-28%, Т-хелперам – у 13-18%. Несмотря на повышение общей концентрации иммунных глобулинов, титр противощигеллезных антител у больных в разгаре инфекции был незначительным (специфическая сенсibilизация тестируется с помощью кожной пробы с дизентерином в наибольшей степени при острой форме болезни). Таким образом, при данном заболевании налицо выраженный иммунодефицит с гиперфункцией Т-супрессорного звена.

Кроме этого, у больных отмечается увеличение содержания плазменной РНК и наличие прямой корреляционной связи уровня РНК и ДНК со степенью поражения слизистой кишечника соответственно при катаральном, катарально-геморрагическом, катарально-эрозивном сигмоидитах.

3.5. Сифилис

У больных сифилисом наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов при первичном, вторичном (нелеченном), при вторичном рецидивном и серорезистентном, и в меньшей степени – при раннем скрытом. Т-лимфопения происходит за счет уменьшения содержания Т-супрессоров и Т-хелперов. Уровень В-лимфоцитов падает у больных первичным и вторичным сифилисом, при вторичном рецидивном сифилисе. Кроме описанного уменьшения количества Т- и В-клеток, отмечается и изменение их функции. Происходит повышение уровня иммуноглобулинов в периферической крови при активных формах инфекции.

При более ранних формах (первичном серопозитивном, раннем скрытом) сифилисе нарастает уровень IgM, при более поздних формах (вторичном свежем и рецидивном, позднем третичном) он снижается, концентрация IgG увеличивается.

Пролиферативная реакция Т-лимфоцитов на ФГА у пациентов ингибируется, как, впрочем, и интенсивность кожной реакции больных на ДНХБ.

В процессе развития трепонемной инфекции на разных ее этапах происходят также изменения специфического клеточного и гуморального иммунитета, в определенной мере повторяющие общие изменения Т- и В-клеточного иммунитета. Так, при первичном сифилисе (как серопозитивном, так и серонегативном) быстро увеличивается уровень IgM-антител.. При серопозитивном сифилисе нарастает концентрация IgG и IgA антител, а содержание IgM – снижается. При третичном сифилисе IgM антитела к антигенам трепонем полностью исчезают, уровень IgA антител к ним и кардиолипину остается высоким. На значительном уровне при третичном сифилисе сохраняются IgM антитела к кардиолипину.

Изучение факторов неспецифической резистентности свидетельствует, что при первичном и вторичном свежем сифилисе наблюдается активация нейтрофилов, а при рецидивных формах – подавление. При первичном раннем латентном и свежем

вторичном сифилисе повышен положительный хемотаксис нейтрофилов в отношении антигенов трепонем, а при вторичном рецидивном – отрицательный. У пациентов с ранними формами сифилиса увеличивается активность естественных киллеров.

3.6. Туберкулез

При длительном или распространенном туберкулезном процессе в легких у больных отмечается нормальное или сниженное содержание Т-клеток, РБТЛ на ФГА, интенсивности кожных проб на ФГА, ДНХБ, стрептокиназу, стрептодорназу. Соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам сдвигается в пользу последних клеток. Содержание В-лимфоцитов обычно нормально. Продукция иммунных глобулинов основных классов не изменена или повышена. Такая же закономерность характерна для РБТЛ на ЛПС, концентрации иммунных комплексов, IgE, секреторного IgA, спонтанного синтеза ИЛ-1 мононуклеарами.

3.7. Гнойные инфекции

Гнойные инфекции объединяют всевозможные нагноения как локального характера (фурункулы, панариции), так и более распространенные (абсцедирующие пневмонии, перитонит, плеврит, менингит, сепсис) патологические процессы. Гнойные инфекционные заболевания вызываются различными микроорганизмами: кокками, анаэробными бактериями, грибами, клебсиеллами, листериями, коринебактериями, кишечной палочкой и др.

В периферической крови у больных с гнойными инфекциями снижается количество Т-лимфоцитов (у 45-61% больных), подавляется функция этих клеток (у 80-89%), уровень Т-супрессоров (у 40-43%), В-лимфоцитов (у 30-37%).

Критерием анергии при гнойной инфекции являются торможение выраженности кожной реакции (ГЗТна антигены причинных бактерий).

По-видимому, дефекты фагоцитоза (в большей степени нейтрофилов, чем макрофагов) играют при гнойной патологии большую роль, чем нарушения Т-В-звеньев иммунитета. В начальной фазе инфекции усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, но при распространенном процессе и тяжелом сепсисе эти свойства фагоцитов подавляются, отмечаются также дефекты хемотаксиса, адгезивных качеств нейтрофилов.

Недавно было обнаружено, что снижение экспрессии HLA-DR антигенов на моноцитах, уменьшение их числа с данным маркером является по сути патогномоничным для прогноза последующего развития гнойного осложнения или даже сепсиса у пациентов после хирургической операции. Такое снижение позволяет предсказать развитие гнойной инфекции уже за несколько часов или суток. Более того, никогда не восстанавливающееся до нормы сниженное содержание HLA-DR+ моноцитов (в норме > 50%) является признаком плохого исхода (вплоть до летального) хирургической инфекции. Это не удивительно, так как экспрессия антигенов ГКГС II класса на моноцитарных фагоцитах необходима для эффективной презентации и процессинга клетками антигенов – важнейшего компонента иммунного ответа на инфекцию. Существенно, что уменьшение на моноцитах экспрессии данного маркера коррелировало с подавлением презентации антигенов, образования активных кислородных радикалов, секреции провоспалительных цитокинов. Появились сообщения и о резком повышении экспрессии на моноцитах CD16 антигена (Fc-рецептор) при бактериальном сепсисе.

3.8. Серозный средний отит

Данное заболевание является примером неспецифического бактериального воспаления. В остром периоде патологического процесса у пациентов обнаруживается снижение содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-клеток, В-лимфоцитов соответственно у 24-65% больных. Падение

уровня иммунных глобулинов основных классов в периферической крови наблюдается у 13-23% пациентов. В случае высева из среднего уха патогенных возбудителей (золотистого стафилококка, протей и синегнойной палочки) иммунный статус характеризуется высокой степенью расстройств. Кишечная палочка и эпидермальный стафилококк выделяется при более благополучном состоянии иммунной реактивности у больных.

3.9. Хронический гнойный средний отит

Хронический гнойный средний отит является наиболее распространенным заболеванием с тенденцией к затяжному течению как среди взрослых, так и среди детей. В результате многочисленных исследований, проведенных за последние годы, установлено, что одной из ведущих причин хронизации процесса в полостях среднего уха является изменение общего и местного иммунитета.

В одном обширном исследовании больные подвергались иммунному обследованию тестами 1-2 уровня. С помощью коэффициента диагностической ценности отбирались ведущие маркеры иммунных расстройств в остром периоде заболевания.

В результате вышеуказанных расчетов были получены следующие данные. У больных с хроническим мезатимпанитом показатели по величине от нормы расположились в следующем порядке: количество В-клеток, Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-лимфоциты, Т-активные лимфоциты, процент фагоцитоза и т.д. ФРИС имела вид - $B2^- Th1^- Tc^-$. У пациентов с мезоэпитимпанитом и эпитимпанитом соответственно – В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-лимфоциты, общие лимфоциты, Т-активные, процент фагоцитоза, Т-супрессоры, концентрация циркулирующих иммунных комплексов и т.д., т.е. ФРИС была $B2^- L2^- Th2^-$. Эти данные свидетельствуют, что при разных формах хронического среднего отита иммунные нарушения значительно различаются. При катаральном процессе (мезотимпаните) ведущим оказалось снижение содержания В-клеток 2-й степени, Т-хелперов и уве-

личение Т-супрессорной фракции 1-й степени; при деструктивных формах ХГСО (мезоэпитимпаните и эптитимпаните) отреагировали как В-, так и Т-системы. Поскольку регистрировалось более выраженное снижение В-лимфоцитов, общих лимфоцитов и Т-хелперов (все – 2-й степени).

3.10. Бактерионосительство

С проблемой инфекционных болезней тесно смыкается бактерио- и вирусоносительство. На сегодня пока отсутствуют однозначные методы борьбы с ним. Установлено, что носительство патогенных стафилококков на слизистой носа совпадает с формированием у пациентов иммунологической недостаточности по Т-клеткам 2-3-й степени, более редко наблюдается недостаточность иммуноглобулинов класса М и других показателей. Снижение риска бактерионосительства обуславливает применение нуклената натрия, тимусных и полисахаридных препаратов, миелопида, диуцифона.

3.11. Грибковые инфекции

Грибковые инфекции кожи, слизистых оболочек и внутренних органов вызывают иммунный ответ клеточного типа. Гуморальные реакции наблюдают при генерализованных микозах. В некоторых случаях они характеризуются крайне высоким титром антител (например, при аспергиллезе). Отдельные возбудители, в частности, *Cryptococcus neoformans*, практически неиммуногенны.

Иммунные реакции клеточного типа сохраняются длительное время (часто в течение всей жизни). Вероятно, по крайней мере, при генерализованных микозах, они имеют защитный характер, так как у больных с нарушением клеточного звена иммунной системы учащается поражение грибковыми инфекциями, протекающими в тяжелой форме. При дерматомикозах, напротив,

несмотря на существующую сенсibiliзацию, возможны реинфекции. О значении реакций гуморального иммунитета при грибковых инфекциях практически ничего не известно.

3.12. Протозойные инфекции

Иммунологический анализ при инфекциях, вызванных простейшими, как и прежде, связан с большими сложностями, поскольку пока не создано подходящих экспериментальных моделей для изучения этих заболеваний. Вопрос о значении защитных механизмов у человека остается малоизученным.

Несмотря на выраженную видоспецифическую резистентность к простейшим, известные патогенные возбудители в основном устойчивы к действию механизмов неспецифической защиты. Обычно при первичном контакте они размножаются в клетках фагоцитарной системы, где блокируют активность фагосом и первичных лизосом. Иммунные реакции гуморального типа развиваются сравнительно медленно, эффективность их ограничена, так как антитела, например при малярии, оказывают действие только на стадии поражения эритроцитов. Количество возбудителей уменьшается, но они продолжают персистировать в организме. Аналогичная ситуация наблюдается при токсоплазмах, когда цисты остаются недоступными для воздействия иммунных факторов. Положительные результаты пассивного переноса иммунитета к малярии детям при помощи сывороток реконвалесцентов, которые ранее считали доказательством эффективности антител, вероятно, следует трактовать по-иному. Во-первых, можно предположить механизм АЗКЦ, учитывая факт инфицирования организма детей (район эпидемии) и активации иммунной системы. Прямая цитотоксичность Т-лимфоцитов как защитный механизм также вполне допустима, однако ее наличие при заболеваниях, вызванных простейшими, еще не доказано.

По сравнению с разными формами малярии и трипаносомоза при местной (кожной) форме лейшманиоза важное значение

имеют иммунные реакции клеточного типа. Благодаря им инфекция полностью устраняется (стерильный иммунитет). При дефектах клеточного звена иммунитета происходит генерализация процесса с картиной висцерального индийского лейшманиоза.

Воздействие иммунных реакций на плазмодий, в первую очередь на трипаносомы, ограничивают 2 следующих механизма:

- вариабельность антигенного состава простейших. Эти антигены (подобно антигенным вариантам белков инфицированных вирусом клеток) ответственны за выработку специфических антител к детерминантам мембраны простейших. В выработке иммунитета при вакцинации большую роль играет тот факт, что различные варианты антигенов не являются перекрестно реагирующими. Это одновременно является существенным недостатком. Необходимый уровень иммунного ответа для защиты от инфекции достигается только после многократного антигенного стимула (или рецидивов).

- супрессия специфического иммунного ответа при участии Т- и В-лимфоцитов. Возможной причиной нарушений может быть поликлональная активация В-клеток с выявляемым у больного повышением уровня IgG (малярия). При этом решающую роль играют растворимые антигены паразитов и образование иммунных комплексов.

Отложение иммунных комплексов обуславливает также сопутствующий гломерулонефрит.

Типы вирусных инфекций

Вирусы – это облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для синтеза своих белков биохимический аппарат клетки-хозяина. Они чрезвычайно разнообразны по строению и организации генома – некоторые имеют РНК-геном, состоящий всего из нескольких генов, другие обладают ДНК-геномами с числом генов до двух сотен. Структурно вирус представляет собой просто белковый «футляр» (капсид), в который упакована нуклеиновая кислота. Вирусы прикрепляются к клеткам хозяина, связываясь со специфическими клеточными рецепторами. Этой специфичностью обусловлен тропизм данного вируса к

определенному виду-хозяину или виду клеток. После проникновения вируса в клетку происходит его раздевание – дезагрегация белкового капсида с высвобождением нуклеиновой кислоты. Затем начинается транскрипция и синтез вирусных белков, репликации вирусного генома и, наконец, сборка и созревание нового «поколения» вирусных частиц. Выйдя в межклеточное пространство, они инфицируют близлежащие клетки и ткани. В зависимости от вида вируса и особенностей метаболизма клетки-хозяина этот процесс может различаться в деталях. Так, пикорнавирусам (мелкие РНК-вирусы) для образования новых вирусных частиц требуется около 8 ч, а ДНК-содержащему цитомегаловирусу человека – до 48 ч.

Механизмы заражения хозяина, персистенции в тканях и патогенеза инфекции широко варьируют среди различных вирусов. Как правило, вирусы проникают во внутреннюю среду организма через слизистые оболочки. Другой, очень эффективный путь их прямого проникновения в кровотоки – через поврежденную кожу, например, при укусе насекомого или уколе инъекционной иглой. Размножение вирусов обычно происходит в эпителиальных покровах; вслед за этим в некоторых случаях вирусы проникают в кровь (виремия), что приводит к их распространению и инфицированию других тканей. Выздоровление может означать полное устранение вируса из организма-хозяина. Однако некоторые вирусы (в частности, вирус герпеса) способны оставаться (персистировать) в организме в скрытой (латентной, неинфекционной) форме после затухания острой инфекции и в какой-то момент реактивироваться с образованием новых инфекционных вирусных частиц. Другие вирусы (например, вирус гепатита В или вирус лимфоцитарного хориоменингита) персистируют в инфекционной форме, несмотря на иммунный ответ хозяина.

Механизмы противовирусной защита

Самый первый защитный барьер – это препятствующие внедрению вирусов кожные покровы и слизистые оболочки организма. В случае нарушения их целостности в действие вступают механизмы экстренной неспецифической защиты (т.е. врож-

денного иммунитета) – интерфероны, НК-клетки (нормальные киллеры) и макрофаги.

Известно три типа интерферонов (ИФ):

- ИФ α – лейкоцитарный интерферон, кодируемый у человека семейством генов (примерно 20), расположенных в хромосоме 9;

- ИФ β – фибробластный интерферон, кодируемый единственным геном, расположенным в хромосоме 9, и

- ИФ γ – иммунный интерферон, кодируемый единственным геном, расположенным в хромосоме 12.

Инфицированные вирусом клетки вызывает синтез ИФ α/β . Под действием интерферонов активируются защитные механизмы соседних клеток, обеспечивая их устойчивость к вирусной инфекции.

ИФ γ , как и другие типы интерферонов, ингибирует размножение вируса в клетках, но, кроме того, усиливает специфический иммунный ответ, стимулируя повышенную экспрессию молекул МНС класса I и II, а также сильно активируя макрофаги и НК-клетки. О важном значении интерферонов в поддержании противовирусной резистентности организма в целом свидетельствует повышенная восприимчивость к вирусным инфекциям у мышей после введения им антител против интерферонов.

Активные НК-клетки (нормальные киллеры) появляются уже через двое суток после заражения организма-хозяина вирусом. Они служат главным эффекторным механизмом сопротивления герпесвирусной, в частности цитомегаловирусной (CMV, от англ. Cytomegalovirus), инфекции. Интенсивность поражения клеток-мишеней находится в обратной зависимости от уровня экспрессии или молекул МНС класса I. (Это примечательный факт, поскольку ряд вирусов, как теперь выяснилось, выключает экспрессию таких молекул клетками организма, по-видимому, для того, чтобы избежать распознавания Т-клетками). γ -Интерферон повышает функциональную активность НК-клеток. Благодаря этому они собираются в очагах инфекции уже в активированном состоянии. Главным образом,

НК-клетки осуществляют реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Если вирусу удастся преодолеть барьеры врожденного иммунитета, он вызывает развитие адаптивного (специфического) иммунного ответа с появлением цитотоксических Т-клеток, хелперных Т-клеток и противовирусных антител. Антитела служат главным препятствием для распространения вируса в другие клетки и ткани, особенно для проникновения в кровотоки. В лимфоидной ткани слизистых оболочек образуются преимущественно антитела класса IgA, предотвращающие повторную инфекцию.

Антитела могут быть направлены против любого вирусного антигена, синтезированного в инфицируемой клетке, однако сдерживание инфекции обеспечивают только те из антител, которые специфичны к гликопротеинам, экспрессированным на оболочке вирусов или на мембране инфицированных клеток. Механизмы гуморального противовирусного иммунитета могут быть различными. Так, способ устранения инфекционности вирусных частиц зависит от их локализации – внеклеточной или внутриклеточной. Присутствие в кровотоке нейтрализующих вирус антител – это и важный фактор предотвращения повторной инфекции.

CD8 – главная Т-клеточная система для осуществления в организме противовирусного иммунологического надзора, и действует она весьма эффективно и избирательно. Цитотоксические Т-клетки CD8+, рестриктированные по антигенам МНС класса I, скапливаются в очагах размножения вирусов и разрушают инфицированные ими клетки. Данный механизм иммунологического надзора, по-видимому, весьма важен, так как фактически все клетки тела экспрессируют молекулы МНС класса I.

В иммунном ответе на инфекцию эпителиальных покровов, вызванную вирусом простого герпеса типа (HSV-1), главной эффекторной клеточной популяцией служат Т-клетки CD4+. Они, как и в реакциях гиперчувствительности замедленного типа мобилизуют и привлекают макрофаги, и это ускоряет ликвидацию вируса. Макрофаги служат важными участниками

этого процесса. В качестве ключевых цитокинов в ответе на герпесвирусную инфекцию действует ИФγ, необходимый для активации моноцитов на фактор некроза опухолей (ФНО), оказывающих ряд противовирусных эффектов, сходных с эффектами ИФγ, но осуществляемых иными путями. При заражении вирусом кори в организме образуются цитотоксические клетки CD4+, которые распознают и лизируют инфицированные вирусом клетки-мишени, экспрессирующие молекулы МНС класса II. Это указывает, что процессинг и презентация антигенов вируса кори происходят обычным способом – путем фагоцитоза и расщепления. Однако существует, предположительно, и другой, еще неизвестный механизм, посредством которого белки и пептиды вируса кори перемещаются из цитозола в везикулы класса II.

Вирусы со своей стороны обладают разнообразными свойствами защиты от распознавания антителами. Наиболее эффективно этому служит смена антигенов: в вирусных белках, которые обычно становятся мишенями для антител, происходит изменение иммунодоминантных областей. Антигенная изменчивость наблюдается у вирусов иммунодефицита человека и ящура, а также у вируса гриппа; в последнем случае она названа антигенным дрейфом (постепенные изменения). Гуморальный иммунитет к этим вирусным инфекциям сохраняется лишь до появления нового сероварианта возбудителя, что не позволяет рассчитывать на долговременный эффект вакцинации.

Антитела могут удалять вирусные антигены с плазматической мембраны клетки путем кэппинга. Именно этот механизм, возможно, ограничивает развитие некоторых вирусов персистенцией внутри клеток. Герпесвирусы (HSV и CMV человека) кодируют гликопротеины, связывающие IgG через Fc-фрагмент, т.е. обладают FcγR-активностью, которая нарушает активацию комплемента и блокирует действие противовирусных антител.

Некоторые вирусы (например, вирус Эпштейна-Барр и аденовирусы) способны противодействовать эффекту интерферонов: они продуцируют короткие отрезки РНК, которые конкурируют за протеинкиназу и каким-то образом подавляют акти-

вазию этого фермента. Ряд вирусов (в том числе аденовирусы и CMV) кодируют белки, ингибирующие перенос молекул МНС класса I на плазматическую мембрану клетки. Это дает вирусу преимущество, помогая избежать распознавания цитотоксическими Т-клетками.

Отдельные вирусы обладают генами белков, гомологичных цитокиновым рецепторам или даже самим цитокинам. Синтез и выделение из инфицированных клеток этих белков, в частности, растворимых форм рецепторов к ИЛ-1 β , ФНО α и ИФН γ , нарушают локальное действие опосредованных цитокинами защитных механизмов. Вирус Эпштейна-Барр, например, кодирует белок, гомологичный ИЛ-10 млекопитающих и имитирующий его активность *in vitro*. Полностью значение подобных продуктов вирусного генома *in vitro* еще предстоит выяснить.

Грипп - острая респираторная инфекция с риском осложнений, включая пневмонии, острую дыхательную недостаточность, инфекционно-токсический шок, менингиты, острый дистресс-синдром, а также декомпенсацию сопутствующих хронических заболеваний – бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируют 3-5 млн больных гриппом.

При вирусной инфекции в результате презентации эндогенных антигенов в комплексе с основным комплексом гистосовместимости МНС-I происходит индукция экспрессии генов Th1. Показано, что инфекция вирусом гриппа типа А индуцирует ранние цитокины: IFN α , TNF α , IL1 α и IL1 β , которые являются ответственными за локальные воспалительные реакции. Позднее продуцируются IL6, белки воспаления макрофагов MIPs ; хемокин IL8, обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов; белки-хемоаттрактанты моноцитов MCPs. Ряд хемокинов RANTES, MIP α , MCP1, MCP3 IP10 индуцируют миграцию нейтрофилов или макрофагов в ткани. Полифункциональные цитокины IFN α , TNF α , IL1 и IL6 ассоциируют с лихорадочным состоянием, слабостью, сонливостью и анорексией. Помимо этого, TNF α и IL1 повышают уровень молекул адгезии на эндотелии кровеносных

сосудов и, таким образом, стимулируют накопление нейтрофилов и макрофагов в респираторном тракте.

Помимо индукции врожденной резистентности поляризации преимущественно клеточного адаптивного иммунного ответа дисбаланс цитокинов при гриппозной инфекции может приводить к патогенному действию вследствие некроза тканей и увеличения проницаемости сосудов. Цитокиновые каскады, обусловленные синергичной активацией экспрессии генов цитокинов и плеiotропностью их действия, могут приводить к нарушениям защитных систем организма и усилению патогенеза.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

Единственным заболеванием, для которого поражение иммунной системы является основой патогенеза и определяет симптоматику, является СПИД. Только он может быть признан самостоятельным приобретенным иммунодефицитным заболеванием.

История обнаружения СПИД широко известна. В 1981 г. в трудах Центра по контролю за заболеваниями (США, штат Атланта) было опубликовано сообщение групп врачей из Нью-Йорка и Лос Анджелеса о необычном заболевании, зарегистрированном у мужчин-гомосексуалистов. Оно характеризовалось тяжелой формой пневмонии, вызванной условно-патогенным агентом *Pneumocystis carinii*. В последующих сообщениях были приведены данные о расширении группы таких больных и приведены сведения о наличии у них иммунодефицита, связанного с резким снижением содержания в крови CD4⁺-лимфоцитов, с развитием инфекционных процессов, вызванных помимо пневмоцист, другими факультативными патогенами, а также (у части больных) саркомы Капоши, характеризовавшейся не свойственным ей агрессивным течением. 40% выявленных больных к моменту опубликования этих материалов умерли. Международное медицинское сообщество не только признало существование новой нозологической формы – Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), но и констатировало развитие эпидемии этого заболевания. СПИД вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ) впервые открыты Люком Монтанье в 1983 году во Франции и в 1984 году Робертом Галло в США. ВИЧ – антропоноз. На сегодняшний день известны ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3, ВИЧ-4. ВИЧ-1 – первый представитель группы, открытый в 1983 году. Является наиболее распространенной формой. ВИЧ-2 – другой вид вируса иммунодефицита человека, идентифицированный в 1986 году. ВИЧ-3 – редкая разновидность, открыта в 1988 году. ВИЧ-4 – редкая разновидность вируса, обнаруженная в 1986 году.

СПИД относится к инфекционным заболеваниям, при котором поражается иммунная система человека, и в первую очередь Т-лимфоциты и макрофаги (клетки, несущие CD4-рецепторы). Дендритные клетки и макрофаги, несущие на своей поверхности небольшое число молекул CD4, но содержащие значительные их количества в цитоплазме, также эффективно заражаются вирусом и служат очень активными его продуцентами (репликация ВИЧ в дендритных клетках в 30 раз выше, чем в Т-лимфоцитах). Мишенями для ВИЧ служат и другие клетки, которые содержат хотя бы небольшие количества CD4: эозинофилы, мегакариоциты, ряд нервных клеток (нейроны, клетки микроглии, астроциты, олигодендроциты), некоторые эпителиальные клетки, в частности эпителиальные клетки тимуса, М-клетки кишечного эпителия, эндотелиальные клетки, часть В-лимфоцитов, сперматозоиды, клетки хориотрофобласта, клетки поперечнополосатых мышц. На большинстве, но не на всех перечисленных типах клеток обнаружена молекула CD4 (иногда ее вариант). ВИЧ-2 обладает несколько более выраженной способностью инфицировать CD4-клетки. Таким образом, CD4 является основным, но, по-видимому, не единственным проводником ВИЧ внутрь клетки.

Структура ВИЧ

Вирус СПИДа относится к семейству ретровирусов. К подсемейству лентивирусов, в состав которого также входят онковирусы и спумавирусы. Вирус СПИДа имеет размер от 100 до

120 нм. Геном вируса состоит из двух однонитчатых РНК, состоящих из более чем 9500 оснований и имеет обратную транскриптазу или ревертазу (рис).

Строение ВИЧ

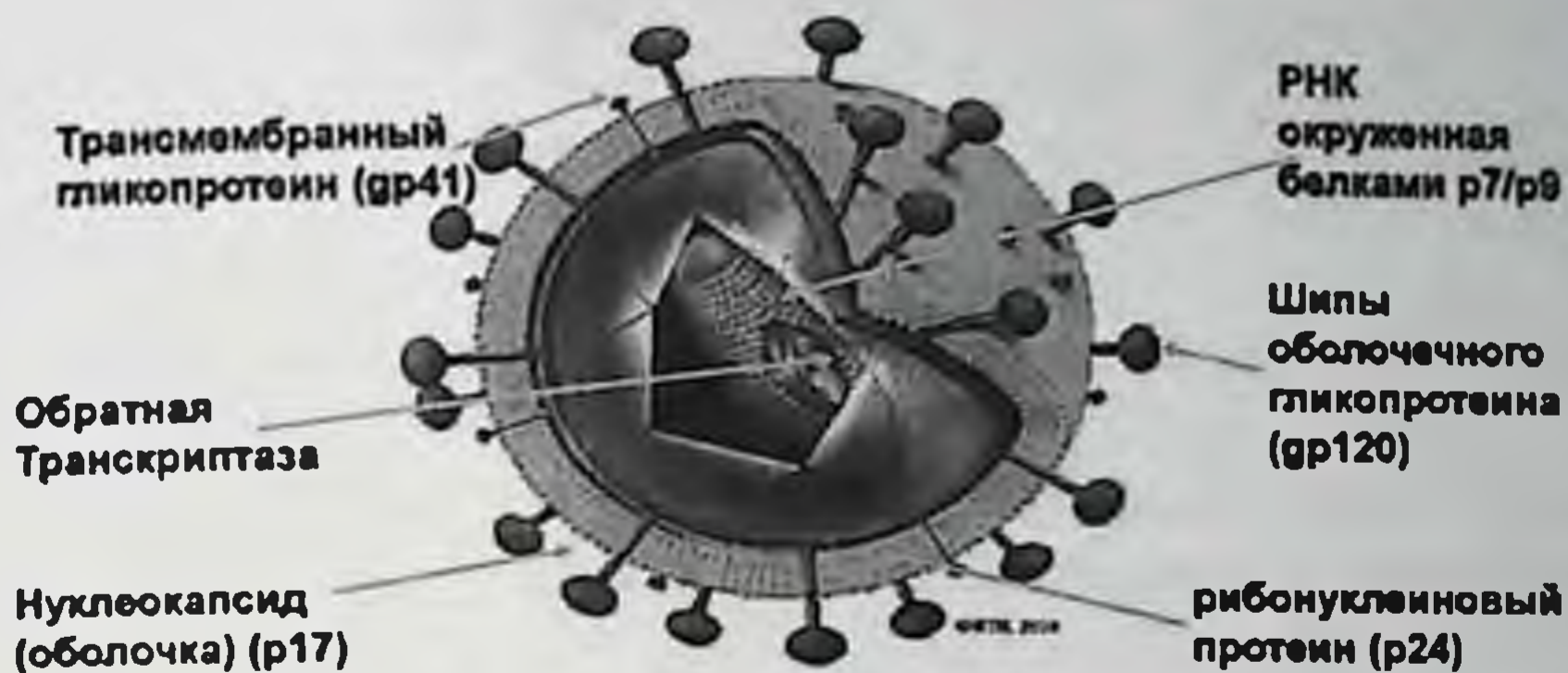


Рисунок 19. Схематическое изображение строения ВИЧ

В составе вируса имеется три структурных гена: 1) gag (от англ. group – групповой антиген); 2) pol (англ. polymerase – полимераза); 3) env (envelope – оболочка). С геном env и его продуктами связана чрезвычайно высокая вариабельность ВИЧ (рис .) Ген содержит 4 констатных участка, за пределами которых находятся вариабельные участки, где последовательность аминокислотных остатков белка-предшественника р160 варьирует от одного изолята к другому на 30-90%. Особенно значимой в отношении иммуногенности является вариабельная петля V3. Частота мутаций генов env составляет $10^4 - 10^5$ событий на геном на цикл, т.е. на 2-3 порядка выше, чем обычная частота мутаций генов.

Кроме них содержатся три регуляторных гена: 1) rev (regulator of virion protein – регулятор вирусных белков); 2) tat (transactivator – трансактивирующий фактор); 3) nef (negative regulatory factor – отрицательный регулирующий фактор).

Кроме этих генов в составе генома ВИЧ имеются еще 3 гена, функции которых необходимы для созревания и высвобождения новых вирусных частиц. 1) vif (virion infectivity factor – фактор вирусной инфективности);

2) vpu (viral protein u - вирусный протеин u); 3) vpr (viral protein R - вирусный белок R).

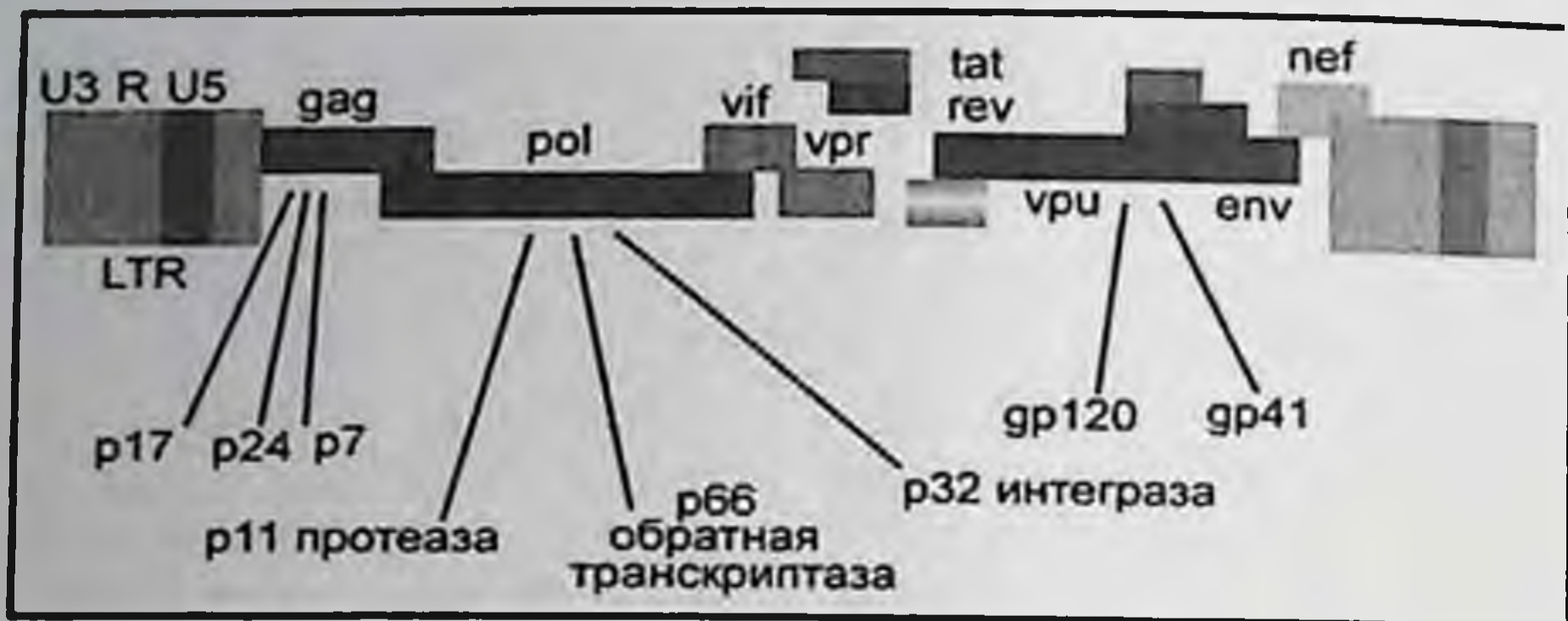


Рисунок 20. Схематическое строение генома ВИЧ инфекции.

Вирусная частица имеет специфическую форму. Оболочка образована двойным слоем липидов. Липидная оболочка происходит из внешней мембраны клетки-хозяина. В каждой гликопротеиновой молекуле имеются две субъединицы: gr 41 и gr 120, которые находятся снаружи.

Нуклеокапсид вибриона содержит три белка с молекулярной массой 24 килодальтона (р 24), 18 кД (р18) и кД (р13). Основным белком нуклеокапсида является gr 24, не имеющий общих антигенных детерминант с белками других ретровирусов.

ВИЧ устойчив к воздействию ряда факторов внешней среды. Он сохраняет активность во влажном состоянии при комнатной температуре до 15 суток; при температуре 37 ° С – до 11 суток, при 56 ° С – 3-4 часа. 70% раствор этилового спирта разрушает вирус за 1 минуту. Вирус быстро погибает при воздействии 0,5% раствора гипохлорида натрия, 1% раствора глутарового альдегида, смеси ацетона и метанола в соотношении 1:1.

Жизненный цикл ВИЧ состоит из 4-х основных стадий: 1. Адсорбция и проникновение вируса в клетку; 2. Высвобождение вирусной РНК, синтез двунитчатой ДНК провируса с помощью обратной транскриптазы и интеграция провируса в геном клетки-хозяина; 3. Синтез РНК, трансляция и формирование

вирусных белков; 4. Сборка, созревание и высвобождение новых образованных вирусов.

Одним из механизмов ВИЧ-инфекции является специфическое взаимодействие белка оболочки $g_p 120$ с белком CD4 на поверхности Т-хелперов. После проникновения вируса в клетку под воздействием обратной транскриптазы на РНК вируса формируется провирус, состоящий из двунитчатой ДНК. Провирус внедряется в геном клетки-хозяина. Через 36 часов от начала репликации в цитоплазме клетки появляются полноценные вирусные РНК, служащие как для формирования новых вирусных частиц, так и в составе РНК.

Источником заболевания являются больные и вирусоносители. ВИЧ не передается через: укусы комаров и большинства насекомых, воздух, рукопожатие (при отсутствии открытых повреждений кожи), поцелуй (любой, но при отсутствии кровоточащих повреждений и трещин на губах и в полости рта), посуду, одежду, пользование ванной, туалетом, плавательным бассейном.

Клиника заболевания

Заражение происходит половым путем, парентерально и внутриутробно.

Период от инфицирования вирусом иммунодефицита человека до развития СПИД длится в среднем 9-11 лет.

Общая продолжительность болезни составляет в среднем 10 лет. В течение этого времени наблюдается постоянное снижение количества CD4-лимфоцитов в крови пациента, что в конечном итоге становится причиной смерти. Период окна (период сероконверсии – до появления детектируемых антител к ВИЧ) – от 2-х недель до 1 года (у людей с ослабленным иммунитетом от 2-х недель до 6 месяцев).

1) Продромальный период – стадия первичного инфицирования, до 1 месяца. Клинические проявления: субфебрильная температура, крапивница, стоматит, воспаление лимфатических узлов – они становятся увеличенными, мягкими и болезненными.

ми (проходит под маской инфекционного мононуклеоза). Максимальная концентрация вируса, антител появляется только в самом конце продромального периода.

2) Латентный период – 5-10 лет, единственное проявление – стойкое увеличение лимфатических узлов (плотные, симметричные, величиной с горошинку, безболезненные) – лимфоаденопатия.

3) Пре СПИД – продолжительность 1-2 года – начало угнетения клеточного иммунитета, развитие оппортунистических инфекций. Часто рецидивирующий герпес – долго незаживающие изъязвления слизистой рта, половых органов, стоматит. Лейкоплакия языка (разрастание сосочкового слоя – «волоконистый язык»). Кандидоз – слизистой рта, половых органов.

4) Терминальная стадия – СПИД – 1-2 года.

Генерализация оппортунистических инфекций и опухолей: заболевание туберкулезом (в том числе и птичьим), сальмонеллы – переход в генерализованную форму, энцефалит, менингит; *Legionella pneumophila*; все вирусы гриппа, вирус простого герпеса; простейшие – криптоспоридии, токсоплазма (менингоэнцефалит с летальным исходом); грибы – кандида, гистоплазма, криптококк, плесневые грибы; злокачественные опухоли; саркома Капоши; лимфомы; пневмоцистная пневмония.

Современный способ лечения ВИЧ-инфекции (т.н. высокоактивная антиретровирусная терапия) замедляет и практически останавливает прогрессирование ВИЧ-инфекции и ее переход в стадию СПИД, позволяя ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью.

Описан генотип человека, устойчивый к ВИЧ. Проникновение вируса в иммунную клетку связано с его взаимодействием с поверхностным рецептором: белком CCR5. Делеция (утрача участка гена) CCR5-дельта32 приводит к невосприимчивости ее носителя к ВИЧ. Предполагается, что эта мутация возникла примерно две с половиной тысячи лет назад и со временем распространилась в Европе. Сейчас к ВИЧ фактически устойчив в среднем 1% европейцев, 10-15% европейцев имеют частичную сопротивляемость к ВИЧ. Мутация в гене CCR2 также умень-

шает шанс проникновения ВИЧ в клетку и приводит к задержке развития СПИД. Существует небольшой процент людей (около 10% всех ВИЧ-положительных), в крови которых присутствует вирус, однако СПИД у них не развивается в течение долгого времени (т.н. непрогрессоры).

Диагностика

1) Обнаружение антигенов к ВИЧ методом ИФА – иммуноферментного анализа. Используются коммерческие диагностические наборы.

2) Метод иммуноблотинга (экспресс-тест) – выявление антител к индивидуальным белкам ВИЧ, иммобилизованных на нитроцеллюлозной мембране с последующим проявлением реакции в виде полос (10-3- минут).

3) ПЦР – полимеразная цепная реакция – это метод, имитирующий естественную репликацию ДНК и позволяющий обнаружить единичные специфические молекулы ДНК в присутствии миллионов других молекул. Суть метода заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов (денатурация, отжиг, элонгация) и детекции продуктов ПЦР. Наибольшее распространение получил метод детекции результата ПЦР в реальном времени.

РНК-диагностика ВИЧ-инфекции (определение вирусной нагрузки) используется для количественного измерения концентрации вируса в крови. Концентрация РНК-ВИЧ измеряется в количестве копий РНК ВИЧ в миллилитре крови в десятичных логарифмах (\log_{10}) на миллилитр крови.

4). Содержание абсолютного количества CD4-лимфоцитов в крови методом проточной цитофлуориметрии, в основном используются для мониторинга ВИЧ/СПИД заболевания.

3.13. Аутоиммунные расстройства

Аутоиммунные процессы – это такие состояния, при которых происходит выработка аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов к антигенам собственных тканей организма, независимо от того, имеют ли они патогенетическое значение или нет.

Аутоиммунные реакции наблюдаются в норме у здоровых лиц, а также при патологии. В первом случае они протекают непрерывно, их действие сводится к устранению отмирающих, стареющих, больных клеток, они являются первым компонентом иммунного ответа на различные антигены. Эти реакции полезны и не перерастают в болезнь.

6.1. Иммунологические механизмы аутоиммунных расстройств

Аутоиммунная агрессия вызывает нарушения структуры и функции органов и тканей и приводит к аутоиммунным заболеваниям.

Аутоиммунные заболевания бывают органоспецифическими, неорганоспецифическими, а также смешанными.

При органоспецифических болезнях аутоантитела индуцируются против одного или группы компонентов одного органа. Чаще всего это забарьерные антигены, к которым естественная (врожденная) толерантность отсутствует. Сюда относятся: тиреодит Хосимото, первичная микседема (тиреотоксикоз), пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Аддисона, гранулематоз Вегенера, инсулинонезависимый диабет (типа II).

При неорганоспецифических болезнях аутоантитела реагируют с разными тканями данного или даже другого вида организма, например, антинуклеарные антитела. Аутоантигены в данном случае не изолированы (не забарьерные) от контакта с лимфоидными клетками. Аутоиммунизация развивается на фоне ранее существовавшей толерантности. К таким патологическим процессам относят системную красную волчанку, дискоидную эритематозную волчанку, дерматомиозит (склеродермия), ревматоидный артрит.

Смешанные болезни включают оба вышеперечисленных механизма. Если роль аутоантител доказана, то они должны быть цитотоксичными против клеток поражаемых органов или действовать непосредственно через комплекс антиген – антитело, которые, откладываясь в организме, обуславливают его патологию.

Перекрестные реакции между некоторыми бактериальными антигенами и структурами тканей человека имеют определенное клиническое значение (табл 9)

Таблица 9

Аутоиммунизации в результате перекрестных реакций

Гетероантигены	Аутоантигены	Клинические проявления
Мембраны стрептококков	Волокна сердечной мышцы (субсаркоlemma)	Ревмокардит
Ткань головного мозга животных	Ткань головного мозга человека	Поствакцинальный энцефалит
Антигены кишечной палочки O14 и O86	Эпителий толстой кишки	Колит ?
В-Гемолитические стрептококки типа A12	Почечный клубочек	Постинфекционный нефрит, вызванный стрептококками?
Нуклеиновые кислоты вирусов	Нуклеиновые кислоты клеток человека	СКВ?

В результате антигенного подобия между мембраной стрептококков и структурой саркоlemma волокон мышцы сердца происходит выработка антител, имеющих патогенетическое значение при острых ревматоидных состояниях. Некоторые формы аллергического энцефаломиелита связаны с сенсибилизацией гетерологичной вакциной, содержащей антигены тканей

головного мозга (против бешенства). Однако не каждый бактериальный антиген, перекрестно реагирующий с антигенами тканей организма, может обусловить выработку аутоантител. Примером может служить полисахарид пневмококка типа XIV. Несмотря на антигенное сходство с веществом А группы крови человека, до сих пор не было сообщений о выявлении агглютининов анти-А у лиц, перенесших пневмококковую инфекцию. В сравнении с этим подобие антигенов *E coli* O14 и O86 со структурами слизистой оболочки толстой кишки имеет патогенетическое значение для развития колита. Перекрестные реакции между антигенами стрептококков, в частности β -гемолитического стрептококка группы А типа 12, и структурами почечных клубочков приводят к развитию некоторых форм нефрита. И, наконец, продукция антител к ДНК (антинуклеарные факторы) может быть обусловлена инфекцией ДНК-содержащими вирусами.

Детальные исследования показали, что перекрестно реагирующие антигены широко распространены в природе и часто вызывают выработку аутоантител в условиях клиники и эксперимента. Принимая во внимание этот факт, следует все же констатировать, что механизмы аутоагрессии проявляются сравнительно редко. Объясняется это тем, что патогенетические реакции клеточного иммунитета требуют более высокой степени специфичности, и вероятность иммунного ответа на перекрестно реагирующие антигены ограничена.

Отмена толерантности происходит путем постепенного снижения концентрации толерогена или изменения толерогенности, можно моделировать это состояние путем повышения концентрации антигена. Подобный механизм ответствен за выработку антител к тиреоглобулину у лиц с воспалительными заболеваниями щитовидной железы.

Первичные изменения иммунной системы могут быть связаны, во-первых, с репродукцией «запрещенного клона», во-вторых — с нарушением механизмов поддержания нормальной иммунологической толерантности организма.

3.14. Характеристика аутоиммунных заболеваний

При аутоиммунных заболеваниях выявляют различные виды аутоантител (табл. 10)

Таблица 10

Виды аутоантител и их основное диагностическое значение при различных заболеваниях

Антитела (к) аутоантигенов (-ам)	Заболевания	Методы определения антител
I. Клеточной поверхности (различные неклассифицированные антигены:		
Эритроцитов	Гемолитические анемии	Пробы Кумбса, агглютинация при 4°С, гемолитические тесты
Тромбоцитов	Тромбоцитопении	Реакции агглютинации, лизиса тромбоцитов, РСК, ИФА
Лейкоцитов	Лейко- и нейтропении, системные васкулиты, инфекции, гранулематоз Вегенера	Лейкоагглютинация, иммунофлюоресценция, микроцитотоксический тест
Лимфоцитов и Т-супрессоров	Т- или В-лимфоцитопении	Микролимфоцитотоксический тест, угнетение Е-Р иммунофлюоресценция, угнетение СКЛ
Гладких мышц	Первичный билиарный цирроз, склеродермия, ХАГ	Иммунофлюоресценция
Эпителия желез	Синдром Шегрена	То же Блокировка связывания клетками меченых лиган после преинкубации в сыворотке крови больных
II Клеточным рецепторам и дифференцировочным антигенам (антирецепторные антитела)		

Тиреотропиновым	Тиреотоксикоз	Блокировка связывания меченого тиреотропного гормона
Инсулиновым	Инсулинозависимый сахарный диабет	Блокировка (50%) связывания меченого инсулина
β -2-адренергическим	Бронхиальная астма (аутоиммунная)	Блокировка связывания меченых β -2-агонистов
допаминовым, ацетилхолиновым рецепторам для внутреннего фактора	Болезнь Паркинсона Миастения гравис Анемия	Блокировка связывания меченых лигандов То же
андрогеновым	СКВ	То же
липопротеида низкой плотности (СРІ)	Гиперлипидемии СКВ	То же
Fc-рецепторам	СКВ и др.	Блокировка Fc-рецепторов нейтрофилов и лимфоцитов
Печеночному мембранному антигену	ХАГ	РПГА, преципитация, ИФА и др.
III Цитоплазматическим:		
рибосомной РНК	СКВ и др. АЗ	Имунофлюоресценция, преципитация и др.
митохондриям	Первичный билиарный - цирроз печени	Имунофлюоресценция, РСК с гомогенатом печени и почки крыс, преципитация
микросомам	СКВ и другие АЗ, синдром Шегрена	То же, РПГА и др.
центромере	Системная склеродермия	То же
цитоскелету	ХАГ, СКВ	То же
IV Ядерным антигенам; нуклеопротеиду (ДНП)	СКВ, РА и др.	Имунофлюоресценция (гомогенная, пятнистая периферическая), наличие LE-клеток, РПГА, латекс-агглютинация, РСК, радиоиммунные методы, ИФА, иммуноблоттинг
ДНК нативной	СКВ	То же и техника Фарра

ДНК денатурированной, гистонам	СКВ и др. АЗ, ХАГ, лекарственная волчанка, склеродермия	То же
Sm-антигену	СКВ	То же
РНП	СКВ, и др.	То же
Ро/La	Синдром Шергена, СКВ	То же
поли(АДФ)-рибозе	СКВ	То же
V. Стромальным внеклеточным антигенам:		
базальных мембран	Синдром Гудпасчера, буллезный пемфигоид, пузырьчатка	Прямая и непрямая иммунофлюоресценция (ткани млекопитающих, слизистая оболочка пищевода и др.), выявление С1-, С-3- и С4-компонентов комплемента
волокам	Глютеновая энтеропатия, герпетиформный дерматит Дюринга	Иммунофлюоресценция
коллагену типа II	РА, рецидивирующий полихондрит	Иммунофлюоресценция после удаления протеинглика из хряща, РПГА
протеогликану	Полихондрит	То же
основному белку мислина	Рассеянный склероз и др.	РСК, РПГА, ИФА и др.
VI Иммуноглобулинам и их фрагментам;		
Fc-фрагменту иммуноглобулина (РФ)	РА, синдром Шегрена и др. АЗ	Тесты агглютинации. ИФА, иммунофлюоресценция, радиоиммунные и др.
Fab2-фрагменту	АЗ	То же
Денатурированному IgG	РА и др. АЗ	То же
VII. Различным растворимым антигенам (белкам, ферментам, медиаторам, гормонам)		
белку теплового шока hsp5	атеросклероз	Радиоиммунные. ИФА

тиреоглобулину	тиреоидит Хасимото, первичная микседема тиреотоксикоз, синдром Шегрена	Реакция преципитации, РПГА, ИФА, иммунофлюоресценция, радиоиммунные методы
гормонам щитовидной железы, Т3, Т4	то же	Радиоиммуноэлектрофорез и др.
миозину	полимиозит, ХАГ	То же
фосфолипидам	СКВ и другие АЗ	То же
протромбину	То же	То же
тромбопластину	То же	То же
VIII. Межвидовым антигенам, кардиолипину	СКВ и другие АЗ	Реакция Вассермана, ИФА

Ряд аутоиммунных расстройств, например, при ревматических заболеваниях, сопровождается опухолевым поражением лимфоидной ткани и неоплазмами других локализаций. С другой стороны, у лиц с лимфопролиферативными заболеваниями часто обнаруживают симптомы аутоиммунных состояний.

Таблица 11

Ревматическая аутоиммунная патология при злокачественных новообразованиях

Ревматические болезни	Опухоли
Гипертрофическая остеоартропатия	Рак легких, плевры, диафрагмы, реже желудочно-кишечного тракта
Вторичная подагра	Лимфопролиферативные опухоли, метастазы
Пирофосфатная артропатия	Метастазы в кости
Моноартрит	Метастазы в кости
Полиартрит	Любые злокачественные опухоли
Ревматическая полимиалгия	Рак легких, бронхов
Волчаночноподобный и склероподобный синдром	Любые злокачественные опухоли
Криоглобулинемия	Синдром повышенной вязкости крови

Часто и злокачественные новообразования проявляются ревматическими заболеваниями (табл.12).

Таблица 12

Злокачественные опухоли и ревматические заболевания

Тип лимфопролиферативных опухолей	Ревматические заболевания
Острый лейкоз	Полиартрит у детей
Лимфомы низкой злокачественности	Полиартрит, напоминающий ревматоидный артрит, аутоиммунная и иммунокомплексная патология
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия	Полиартрит, аутоиммунные нарушения
Воспалительный лейкоз	Полиартрит, аутоиммунные нарушения, васкулит
T-клеточный лейкоз (лимфома у взрослых, связанная с инфекцией HTLV-1)	Полиартрит, бурсит, периартикулярные узелки
Моноклональная гаммапатия	Боли в костях, остеолиз, остеопороз

При ревматоидном артрите также повышен риск развития лимфогранулематоза, хронического миелолейкоза, миеломы. Опухоли чаще возникают при хроническом течении заболевания. Индукция увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания, например, при синдроме Шегрена риск рака возрастает в 40 раз.

В основе означенной закономерности лежат следующие механизмы: экспрессия антигена CD5 на В-клетках, синтезирующих органоспецифические антитела (в норме этот антиген представлен на Т-лимфоцитах); избыточная пролиферация больших гранулярных лимфоцитов, обладающих активностью натуральных киллеров, фенотипически они относятся к CD8; инфицирование ретровирусами HTLV-1 и вирусами Эпштейна-Барра; поликлональная активация В-клеток с выходом под регуляции этого процесса; гиперпродукция ИЛ-6; длительное лечение цитостатиками, нарушение активности ЕК-клеток; дефицит CD8-клеток.

При первичных иммунодефицитах часто обнаруживают признаки аутоиммунных процессов. Высокая частота аутоим-

мунных нарушений выявлена при сцепленной с полом гипогаммаглобулинемии, недостаточности IgA, иммунодефицитах с гиперпродукцией IgA, при атаксии-теле- ангиэктазии, тимоме, при синдроме Висколга-Олдрича.

С другой стороны, известен целый ряд аутоиммунных заболеваний, при которых были идентифицированы иммунодефициты (прежде всего, связанные с функцией Т-клеток). У лиц с системными заболеваниями этот феномен выражен чаще (при СКВ в 50-90% случаев), часто при органоспецифических (при тиреоидите в 20-40% наблюдений).

Уже говорилось, что аутоантитела чаще возникают у лиц преклонного возраста. Это относится к определению ревматоидного и антидерного факторов, а также антител, выявляемых в реакции Вассермана. У 70-летних аутоантитела против различных тканей и клеток обнаруживаются по крайней мере в 60% случаев (без соответствующих клинических проявлений).

Общим в клинике аутоиммунных заболеваний является их длительность. Различают хроническое прогрессирующее или хронически рецидивирующее течение патологических процессов. Информация об особенностях клинического выражения отдельных аутоиммунных заболеваний изложена ниже.

Аутоиммунная гемолитическая анемия – приобретенное хроническое заболевание с чередующимися обострениями и ремиссиями, характеризующееся снижением количества эритроцитов при нормальном состоянии костного мозга. Патология встречается с частотой 1:80000, чаще страдают женщины. В основе заболевания лежит образование аутоантител против зрелых эритроцитов или их предшественников на разных стадиях созревания.

Системная красная волчанка (lupus erythematosus) – хроническое аутоиммунное заболевание с системным поражением соединительной ткани. Клинически проявляется полисимптомностью, как правило, развивается у лиц молодого возраста (рисунок 21). Обычно поражаются мелкие суставы кистей рук: лучезапястные (рецидивирующий полиартрит), кожа лица в области скуловых дуг и спинки носа, волосистой части головы, мочек ушей, верхней части груди (эритематозный дерматит), клапанов сердца и сосудов (бородавчатый эндо-

кардит), почек (волчаночный нефрит), лимфитических желез (генерализованная лимфоаденопатия). У больных обнаруживаются антитела против ядер лейкоцитов, ДНК, Fc-фрагментов IgG – (ревматоидный фактор).

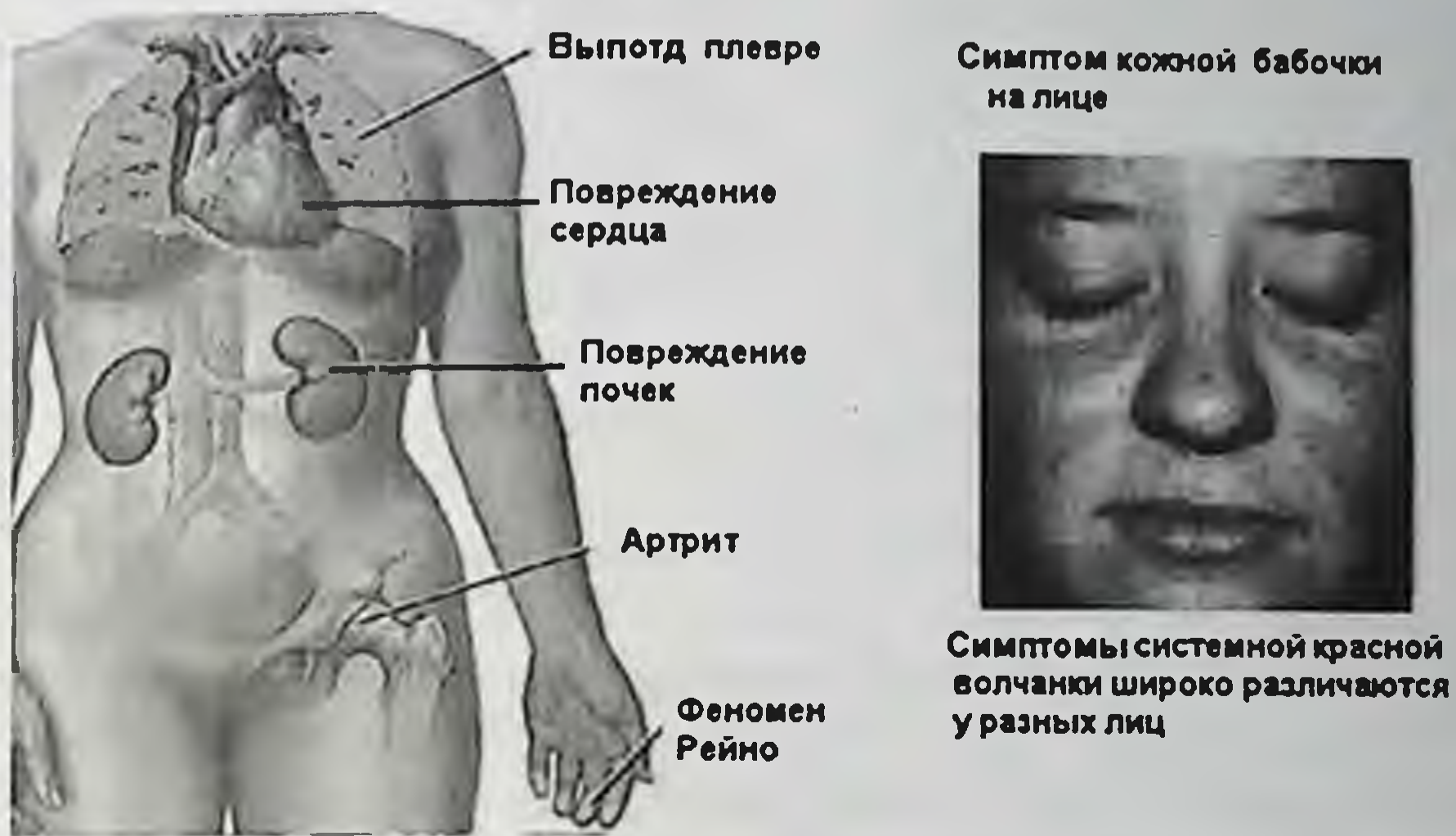


Рисунок 21. Клинические формы системной красной волчанки

Тиреоидит Хашимото – характеризуется функциональной неполноценностью щитовидной железы. Последняя при этом увеличена, в ней наблюдается инфильтрация лимфоцитами и последующее замещение паренхимы железы соединительной тканью. Патология развивается медленно, в основном у молодых женщин.

Клиническая симптоматика проявляется в гипотериозе и формировании в железе уплотненной ткани.

В основе заболевания лежит образование антител против тиреоглобулина и производящих его клеток.

Болезнь Аддисона проявляется в гормональной недостаточности коры надпочечников с хроническим течением. Характерны – гипотония, адинамия, падение уровня сахара в крови, 17 ОКС – в моче. В сыворотке крови определяются аутоантитела против митохондрий и микросом клеток железы, которые и обуславливают атрофию и деструкцию надпочечников.



Норма



Тиреоидит

Рисунок 22. Аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)

Пернициозная анемия – заболевание, характеризующееся нарушением эритропоэза, развитием гемобластического типа кроветворения, эритрофагии, анемии. Пернициозной анемии часто предшествует атрофический гастрит. В основе патологического процесса лежит образование аутоантител против париетальных клеток желез и внутреннего фактора Кастла.

Аутоиммунная нейтропения – характеризуется полным или почти полным отсутствием у пациента полиморфно-ядерных лейкоцитов при нормальных показателях лимфоцитов и других форменных элементов крови. У больных выявляются аутоантитела против лейкоцитов.

Целиакия (глютеновая болезнь, глютеновая энтеропатия) – хроническое заболевание тонкой кишки, в основе которого лежит дефект слизистой оболочки в образовании пептидаз, расщепляющих растительный белок глютенклеивину, содержащуюся в злаках. Чаще страдают женщины. Клинически заболевание проявляется энтеритом, особенно при употреблении в пищу продуктов, богатых клейковиной. У пациентов часто обнаруживают антитела к глютену, недостаточность IgA.

Синдром Гудпасчера – системный капиллярит с преимущественным поражением легких и почек по типу геморрагического пневмонита и гломерулонефрита. Заболевают чаще мужчины в возрасте 30 лет. Прослеживается определенная связь заболе-

вания с вирусными и бактериальными инфекциями, переохлаждениями. Начинается оно с высокой лихорадкой, хрипами в легких, с быстрым прогрессированием гломерулонефрита с исходом в почечную недостаточность. Характерны кровохарканье, гематурия, анемия. Обнаруживаются аутоантитела к базальным мембранам почек, которые также реагируют с базальными мембранами легких.

Синдром Шегрена – хроническое воспаление эндокринных желез (слюнных, слезных) с лимфоидной их инфильтрацией с последующей атрофией, может сочетаться с сухим кератоконъюнктивитом, стоматитом, глосситом, кариесом зубов, лекарственной непереносимостью, болями и припухлостью суставов. Ткань желез поражается вследствие аутоенсибилизации и появления иммунных комплексов. Болезнь чаще поражает мужчин в возрасте 20-30 лет.

Болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия) – хроническое заболевание, с поражением тонкой кишки с развитием диспепсии, полиартрита, реже – поражением клапанов сердца, полисерозитом, лимфоаденопатией, диффузной пигментацией кожи.

Неспецифический язвенный колит – заболевание, развивающееся по типу диффузного хронического воспаления слизистой оболочки кишечника с образованием обширных неглубоких язв. В основе патологии отмечается образование аутоантител против слизистой оболочки толстой кишки. У 50-80% пациентов обнаруживаются антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов, а в лимфоидно-плазмноклеточном инфильтрате слизистой и подслизистой толстой кишки среди иммуноглобулин-содержащих клеток выявляется 40-50% клеток, синтезирующих IgG (в норме около 5-10%). То же отмечается и при болезни Крона (см. ниже). Недавно в толстой кишке и крови обнаружено повышенное число лимфоцитов, супрессирующих рецепторы к микобактериям паратуберкулеза.

Болезнь Крона (гранулематозный колит) – рецидивирующее заболевание, поражающее в основном толстую кишку, но одновременно патологический процесс может локализоваться и в других отделах пищевого канала. Характерный признак –

сегментарное повреждение всей толщи толстой кишки лимфоцитарными гранулемами с последующим образованием проникающих щелевидных язв. Заболевание встречается с частотой 1:4000, чаще страдают молодые женщины. В толстой кишке обнаружено повышенное количество IgG-содержащих лимфоцитов, специфичных к туберкулину.



Рисунок 23. Болезнь Бехчета: а) Конъюнктивит; б) Афты; в) Кожный васкулит

Болезнь Бехчета – хронический патологический процесс с периодическими обострениями. Для заболевания характерна следующие симптомы: поражение слизистой оболочки рта (стоматит), слизистой оболочки глаз (конъюнктивит), сосудистой оболочки глаз, а также половых органов. У больных образуются афты, язвы с рубцеванием. В крови обнаруживаются антитела, реагирующие с эпителием слизистой оболочки рта.

ЧАСТЬ 4. ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существует ряд патологических процессов, в патогенезе которых принимают участие иммунные комплексы, т.е. соединение антитела с антигеном. В принципе этот процесс является нормальным механизмом выведения антигена из организма. Однако в некоторых случаях это может быть причиной болезни. Иммунные комплексы бывают различных видов: с низкой молекулярной массой (они легко выводятся из организма с мочой), крупные, которые успешно захватываются фагоцитами и разрушаются; однако иногда этот процесс приводит к выбросу из фагоцитирующих клеток протеолитических ферментов, повреждающих ткани. И, наконец, иммунные комплексы средней массы, которые могут тромбировать капилляры, связываться с комплементом и обуславливать повреждение органа.

Болезни с наличием иммунных комплексов (Е. Найдигер и др., 1980)

1. Идиопатические воспалительные заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, эссенциальная криоглобулинемия, склеродермия.

2. Инфекционные болезни:

а) бактериальные стрептококковые, стафилококковые, подострый эндокардит, пневмококковые, микоплазменные, лепра;

б) вирусные – гепатит В, острый и хронический гепатит, лихорадка Денге, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная болезнь новорожденных;

в) паразитарные – малярия, трипаносомоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, мистоматоз.

3. Почечные болезни: острый гломерулонефрит, Ig-A-нефропатия, почечный трансплантат.

4. Гематологические и неопластические болезни: острый

лимфобластный и миелобластный лейкоз; хронический лимфоцитарный лейкоз; болезнь Ходжкина; солидные опухоли, поражающие легкие, грудь, толстую кишку; меланома, тяжелая гемофилия, иммунная гемолитическая анемия.

5. Кожные болезни: герпетиформный дерматит, пемфигус и пемфигоид.

6. Болезни желудочно-кишечного тракта: болезнь Крона, язвенный колит, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз.

7. Неврологические болезни: подострый склерозирующий панэнцефалит, амиотрофический боковой склероз.

8. Болезни эндокринной системы: тиреоидит Хасимото, ювенильный диабет.

9. Ятрогенные болезни: острая сывороточная болезнь, D-пенициллиновая нефропатия, лекарственная тромбоцитопения.

Как видно из представленного списка, отнюдь не каждое заболевание, при котором обнаруживаются иммунные комплексы, имеет элементы аутоиммунных реакций в своем патогенезе. Таким примером является сывороточная болезнь и т.д.

С другой стороны, диффузный гломерулонефрит и хронический ревматизм индуцируются стрептококковой инфекцией, при которой иммунные комплексы откладываются вдоль базальных мембран клубочка почечного тельца (гломерулонефрит), в ткани сердца (хронический ревматизм). В свою очередь, антитела против перекрестно-реагирующих антигенов взаимодействуют со стрептококками, тканью миокарда, гликопротеидами клапанов сердца, антигенами кровеносных сосудов и т.д.

Атеросклероз, эндартериит и другие патологические процессы сопровождаются отложением иммунных комплексов на внутренней стенке сосудов, вызывают их диффузное воспаление.

Лечение болезней, связанных с иммунными комплексами, включает следующие пути:

1. Удаление антигенов – антиинфекционная или антипаразитарная терапия.

2. Удаление антител: иммуносупрессия, специфическая гемосорбция, цитоферез крови.

3. Удаление иммунных комплексов: обменные переливания плазмы, гемосорбция комплексов.

К этому можно добавить использование иммуномодуляторов, стимулирующих функцию и подвижность фагоцитирующих клеток.

Как видно из этих данных, иммунокомплексные заболевания тесно примыкают к аутоиммунным, часто возникают одновременно с ними, диагностируются и лечатся примерно одинаково.

4.1. Иммунопролиферативные заболевания

Группа этих заболеваний объединяет патологические иммунопролиферативные процессы, которые исходят из клеток иммунной системы. Патология включает широкий спектр состояний от доброкачественных инфекций (инфекционный мононуклеоз) до нарушений злокачественного характера. Среди иммунопролиферативных состояний можно выделить ситуации с выраженным клеточным полиморфизмом или с преобладанием однотипных клеточных форм.

4.2. Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, ЛГМ)

Характеризуется поражением лимфоидной ткани. Клинически проявляется общей слабостью, субфебрилитетом, потливостью, кожным зудом, потерей массы тела. Иногда первым симптомом является увеличение лимфатических узлов (нижнечелюстных, подмышечных, средостенных, паховых). Позднее гипертрофируется печень и селезенка. Как правило, дальнейшее течение заболевания отягощается инфекционными осложнениями. У нелеченных больных продолжительность заболевания составляет 1-2 года с последующим летальным исходом, хотя иногда возможны длительные спонтанные ремиссии.

Отмечено два возрастных пика ЛГМ: ранний взрослый и старше 50 лет. Среди вирусных поражений первое место занимают herpes simplex с хроническим или генерализованным течением, часто заболевание осложняется туберкулезом, бруцеллезом, грибковыми инфекциями. Среди протозойных следует отметить P. carinii, токсоплазмоз. В терминальных стадиях – инфекции, вызванные стафилококками, кишечной палочкой, псевдомонадами.

Таблица 13

Морфологическая характеристика болезни Ходжкина (Л. Йегер, 1986)

Гистологические варианты	Вид пролиферации	Морфологическая картина	Частота	Вероятность 5-летнего выживания, %
Лимфоцитарное преобладание	Диффузный	Скопление лимфоцитов, единичные гранулоциты, плазматические клетки; клетки Березовского-Штернберга обнаруживают в редких случаях, фиброз отсутствует	5	90
Смешанноклеточный вариант	Диффузный	Умеренное содержание лимфоцитов, плазматических клеток, гранулоцитов; классические клетки Березовского-Штернберга, возможен слабовыраженный фиброз	40	35
Лимфоцитарное истощение	Диффузный	Фиброзные разрастания с заменой стромальных клеток и лимфоцитов, многочисленные клетки Березовского-Штернберга, часто имеющие своеобразную форму.	5	35
Нодулярный склероз	Узелковый	Нодулярная структура, образованная путем двойного скручивания коллагеновых нитей, умеренное содержание лимфоцитов, плазматических клеток и гранулоцитов. «Лакунарный» вариант клеток Березовского-Штернберга	50	70

Диагностика включает в первую очередь биопсию и гистологическое исследование периферических лимфатических узлов.

Кроме этого, у больных снижается выраженность клеточного иммунитета – кожные пробы, например, на ДНХБ бывают отрицательными, коррелятивно со стадией заболевания.

Продукция антител, кроме терминальной стадии, обычно не страдает. Однако исчезает качественная и количественная разница между первичным и повторным иммунным ответом (эффективность второго резко падает). Иногда в терминальной стадии несколько возрастает концентрация γ -глобулинов в крови. В то же время уровень IgM всегда снижен, даже в начале заболевания.

Резко тормозится функциональная активность лимфоцитов, что оценивается РТБЛ. В основном подавляется ответ на Т-митогены (Кон А и ФГФ), реакция на В-митоген (лаконоса) более сохранена.

В периферической крови, как правило, обнаруживается умеренная лимфопения, в терминальной стадии она существенно увеличена. Падает также содержание лимфоцитов в лимфатических узлах (этот критерий диагностически значим).

Значительно уменьшается число Е-РОК (тоже тест на функцию Т-клеток). Уровень В-клеток может быть нормальным, но в последствии он тоже снижается.

Возрастает содержание недифференцированных нулевых лимфоцитов.

Активность К-клеток блокируется, особенно при прогрессировании заболевания.

В 30-60% случаев обнаруживаются антилимфоцитарные антитела.

Образуются неспецифические ингибиторы, например, β -липопротеиды, к ним более чувствительны Т-клетки больных ЛГМ, чем здоровых лиц.

Возрастает активность супрессорных клеток.

Нарушается хемотаксис фагоцитарных клеток, снижается их метаболическая активность.

Увеличивается концентрация ЦИК в 50-80% случаев, но четкой их корреляции с заболеванием нет.

Выделены 4 стадии болезни Ходжкина. Первая характеризуется поражением одного лимфоузла. Вторая – поражением двух и более групп лимфоузлов, расположенных по одну сторону диафрагмы. Третья – поражением двух групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы, возможно, и селезенки. Четвертая – диффузным или диссеминированным вовлечением одного или более экстранодальных органов или печени с наличием или отсутствием поражения лимфоузлов.

Этиология заболевания – вирусная (избирательное поражение Т-клеток), опухолевая, возможно, существует генетическая предрасположенность.

Лечение включает лучевую и химиотерапию, экстирпацию пораженных узлов.

4.3. Неходжкинские лимфомы

Лимфомы образуются при иммунодефицитных состояниях (атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича); при приеме супрессорных средств у реципиентов с трансплантированными органами и соответствующим лечением вероятность формирования лимфом возрастает в 200 раз; при сопутствующих заболеваниях: СКВ, дерматомиозите, болезни Шегрена. Не исключена и вирусная этиология индукции заболевания.

Неходжкинские лимфомы составляют около 2% всех случаев злокачественных опухолей человека с частотой 2,6-5,8 случаев на 100 тыс. населения.

Клиника лимфом различна. На первом месте стоит поражение лимфоидных тканей, возможны экстранодулярные опухоли в костном мозге, желудочно-кишечном тракте, печени. Заболевание может иметь злокачественный характер с продолжительностью жизни в несколько месяцев, однако, встречаются случаи выживания без лечения до 10 лет.

Классификация неходжкинских лимфом по Lukes и Collins

Типы лимфом		Частота, %
1.	В-клеточная лимфома	7,7
1.1.	лимфоцитарная, представлена малыми лимфоцитами (ХЛЛ)	7,7
1.2.	плазмоциттоидно-лимфоцитарная	41,2
1.3.	представленная клетками из зародышевого центра (фолликулярная, диффузная, смешанно-клеточный вариант, склерозированная). В зависимости от формы ядра – малые cleaved-клетки - крупные cleaved-клетки, малые cleaved-клетки – крупные non cleaved-клетки	4,0
1.4.	волосатоклеточный лейкоз	3,0
1.5.	иммунобластная В-клеточная саркома	1,7
2.	Т-клеточная лимфома	11,0
2.1.	Лимфоцитарная, представлена малыми лимфоцитами	2,0
2.2.	Лимфоцитарная, представлена клетками с выпуклым ядром	5,0
2.3.	Представлена клетками церебральной формы (грибовидный микоз)	1,3
2.4.	Иммунобластная Т-клеточная саркома	0,3
2.5.	Лимфоэпителиоидная	15,1
3.	Гистiocитарная лимфома	
4.	Неклассифицированная лимфома	

Обычно для лечения используют лучевую и химиотерапию. В последние годы разрабатываются иммунотерапевтические подходы:

- неспецифическая стимуляция, например, вакциной БЦЖ или бактериальными антигенами;
- левамизол;
- антилимфоцитарная гетерологичная сыворотка.

Клинические формы неходжкинских лимфом.

Хронический лимфолейкоз чаще поражает пациентов в возрасте 40-70 лет. Это наиболее частый вариант лейкемических форм (25%). Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 2-3:1. Доказана его связь с иммунными дефицитами. У большинства пациентов имеется спленомегалия, увеличение

(генерализованное) лимфоузлов. Из экстранодулярных локализаций следует отметить кожу (эритродермии, инфильтрации), печень, желудочно-кишечный тракт и урогенитальный тракт. Содержание лейкоцитов составляет от 20000 до 100000/мкл.

У больных обычно подавлен клеточный иммунитет:

- снижен ответ (Т-лимфоцитов) на ФГА, но сохранен на PWM;
- кожные реакции на ДНХБ и др. снижены;
- подавлена способность к антителообразованию;
- снижен уровень иммуноглобулинов, особенно уменьшен уровень IgM;
- заторможены Т-хелперы;
- угнетены реакции фагоцитоза.

Иммунологические расстройства приводят к инфекционным осложнениям, вызванным в первую очередь стафило- и пневмококками, реже вирусным и грибковым агентами (ветряная оспа, герпес). Чаще бываю пневмонии. Второе место занимают инфекции кожи.

Принято считать, что ХЛЛ является вариантом новообразований.

Т-клеточный лейкоз – довольно редкая форма хронического лимфолейкоза (5-7% случаев).

У больных подавлен пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА в среднем на 30%, на митоген лаконоса – на 25%.

При Т-клеточном лейкозе часто обнаруживают значительную полиморфную картину с постепенными переходами лейкозных клеток в форму малых клеток Сезари. Клиническая картина заболевания проявляется опухолевым процессом в селезенке при значительно меньшей инфильтрации в коже и нейтропенией. Прогноз относительно благополучен.

Пролимфоцитарный лейкоз также является особой формой хронического лимфолейкоза. Болезнь обычно поражает лиц преклонного возраста. При выраженной гепатоспленомегалии лимфатические узлы обычно не увеличены. Уровень лейкоцитов повышен. Клетки преимущественно лимфоидного типа, с крупным, в форме пузырька ядрышком, относительно грубой

сетью хроматина и широким ободком цитоплазмы (рис 24б.). В более чем 90% случаев пролиферирующие клетки идентифицируются как В-, значительно реже, как Т-клетки.

Синдром Сезари – сочетание кожного зуда с эксфолиативной эритродермией: процессом инфильтрации кожи лимфоидными клетками и лейкоемизацией периферической крови аналогичными клетками. До 90% клеток белой крови могут составлять клетки Сезари. Их размер 14-20 мкм, они обладают крупным дольчатым ядром.

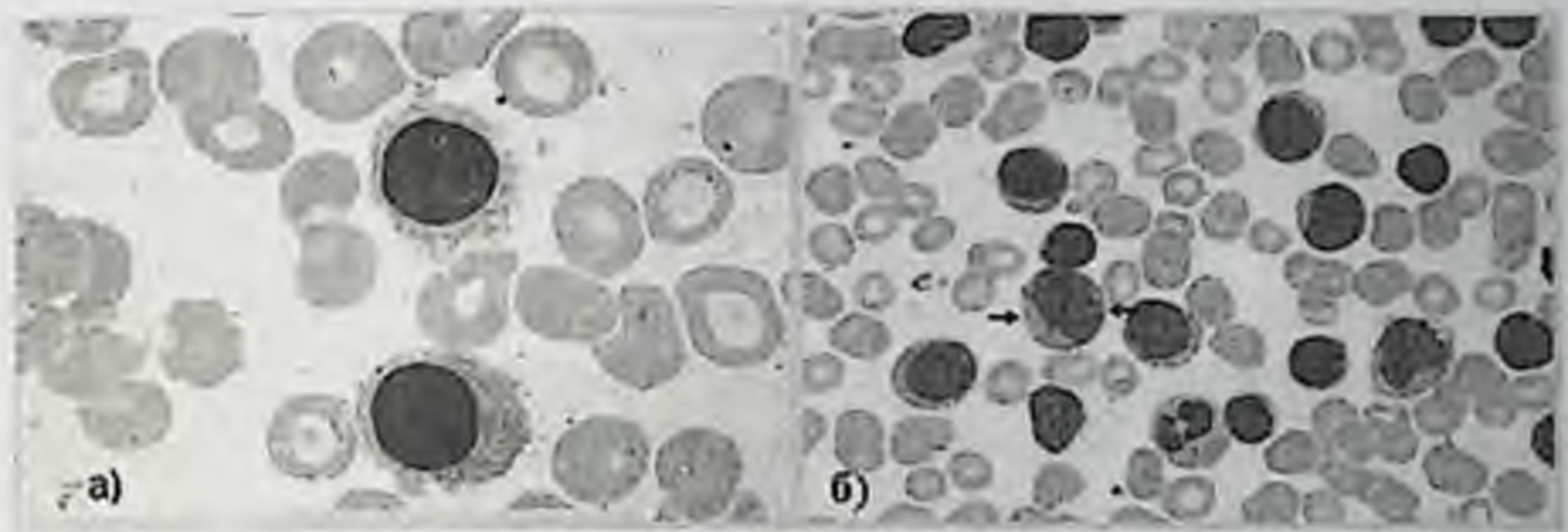


Рисунок 24. а) Волосатоклеточный лейкоз; б) Пролимфоцитарный лейкоз.

Волосатоклеточный лейкоз представляет опухолевой процесс в лимфатической системе. Клинические симптомы проявляются постепенно с признаками спленомегалии, в лимфатических узлах, напротив, отмечается снижение клеточной массы. В селезенке происходит выраженная инфильтрация красной пульпы, возможна цитопения. Течение заболевания хроническое, с продолжительностью от нескольких месяцев до 6-8 лет. Характерным признаком заболевания является особый вид клеток с многочисленными выростами цитоплазмы различной длины, определяемые в периферической крови и костном мозге (рис.24а). Это атипичные В-клетки.

Острый лимфолейкоз – заболевание преимущественно детского возраста. У взрослых ОЛЛ развивается обычно после ХЛЛ (бластный криз). Около 80% всех случаев острого лейкоза у детей имеют лимфоцитарную природу. Известны несколько вариантов ОЛЛ:

- Т-клеточный, который развивается в основном у мальчиков. Клиническими проявлениями являются: гепатоспленомегалия, опухоль средостения. Значительно выражен лейкоцитоз;

- В-клеточный, встречается очень редко (3-5%). На мембранах лимфоцитов обнаруживаются глобулины, рецепторы к Fc-фрагменту IgG и C3-компоненту комплемента;

- ни Т-, ни В-тип – наиболее часто встречаемая форма с благоприятным исходом.

Высокая степень инфицированности при ОЛЛ связана с дефицитом уровня гранулоцитов (концентрация IgG может быть нормальной), уменьшением количества циркулирующих Т-клеток, снижением их функциональной активности. Обнаружен сывороточный фактор, угнетающий ответ лимфоцитов на ФГА.

Иммунобластная лимфоаденопатия (типа В?, ангиобластная лимфоаденопатия с гиперглобулонемией, лимфогранулематоз). Морфологическая картина заболевания сходна с лимфогранулематозом. Характерны следующие признаки: иммунобластная пролиферация с плазмоцитоидными иммунобластами и плазматическими клетками: пролиферация в малых разветвленных сосудах, прежде всего посткапиллярных венулах, с ШИК-положительными клетками, отложением аморфной, ацидофильной субстанции в интерстициальной ткани. Заболевание развивается обычно в зрелом возрасте и характеризуется генерализованным увеличением лимфатических узлов (100% случаев), нередко с гепато- и спленомегалией (60%), повышением температуры тела (70%), потливостью, потерей массы тела (45%), кожным зудом (65%), макулопапулезными поражениями кожи (40%). Эозинофилию периферической крови регистрируют в 20%. Обычно содержание Т-клеток уменьшено, а В-лимфоцитов увеличено. Часто наблюдается образование аутоантител против эритроцитов, лимфоцитов, антигенов гладкой мускулатуры, резус-фактора. Средняя продолжительность жизни от момента диагностирования составляет 15 месяцев, но могут быть спонтанные ремиссии. Терапия состоит в основном в назначении кортикостероидов, реже – цитостатиков.

Крупнофолликулярная лимфобластома (болезнь Брилла-Симмерса). Относительно редкое заболевание, составляющее 5-10% всех случаев злокачественных лимфом, поражающее лиц разного возраста. Главным клиническим симптомом является генерализованное или локальное увеличение лимфатических узлов с постепенным развитием патологического процесса. У 20-60% больных регистрируется увеличение селезенки, относительно часто поражается слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, реже – генитального тракта и органов дыхания. Летальный исход обычно наступает через несколько лет.

Гистиоцитарная лимфома (ретикулосаркома). Клиническая картина данного заболевания может развиваться при хроническом лимфолейкозе, болезни Вальдестрема и при других фолликулярных лимфомах. Пролиферация имеет В-клеточную природу, сохраняя вид «гистиоцитарного» процесса. Иногда выявляются клетки плазматического ряда. Крайне редко пролиферирующие клетки имеют Т-маркер.

Лимфоматоидный гранулематоз характеризуется полиморфной инфильтрацией различных органов. У больных регистрируется поражение легких, кожи, почек, центральной нервной системы и печени. Этиология заболевания не выяснена, прогноз неблагоприятный, летальный исход составляет 65-90%. При переходе данного процесса в лимфому рекомендуется активное использование цитостатиков. Примерно в половине случаев возможна ремиссия.

Периферическая Т-клеточная лимфома характеризуется генерализованной лимфоаденопатией, потерей массы тела и часто встречающимся патологическим процессом в легких. Средняя продолжительность заболевания составляет 9 месяцев.

Гистиоцитоз Х объединяет редкую группу заболеваний: болезнь Леттерера-Сиве и эозинофильную гранулему. Разные клинические проявления характеризуются общими признаками – образование гранулемы с гистиоцитарной инфильтрацией и пролиферацией. Полагают, что данное заболевание имеет в своей основе комбинированный иммунодефицит и РТПХ.

4.4. Лимфопролиферативные заболевания, обусловленные вирусом эпштейна-барр

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – вирус семейства *Herpesviridae* (герпесвирусы), герпес человека 4-го типа (рис). В настоящее время данному вирусу (и другим герпесвирусам) приписывается важная роль в формировании опухолевых клеток в организме человека. На начальных стадиях не представляет опасности для здоровья, так как не представляет угрозы для важных систем, кровотока или же для работы органов, но при осложнениях приводит к разрушению клеток мозга. В отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели клеток, а наоборот, активирует разрастание тканей организма, путем размножения клеток.

Назван вирус в честь английского вирусолога профессора Майкла Энтони Эпштейна (англ. Michael Anthony Epstein) и его аспирантки Ивонны Барр (англ. Yvonne Barr), которые описавших его в 1964 году.

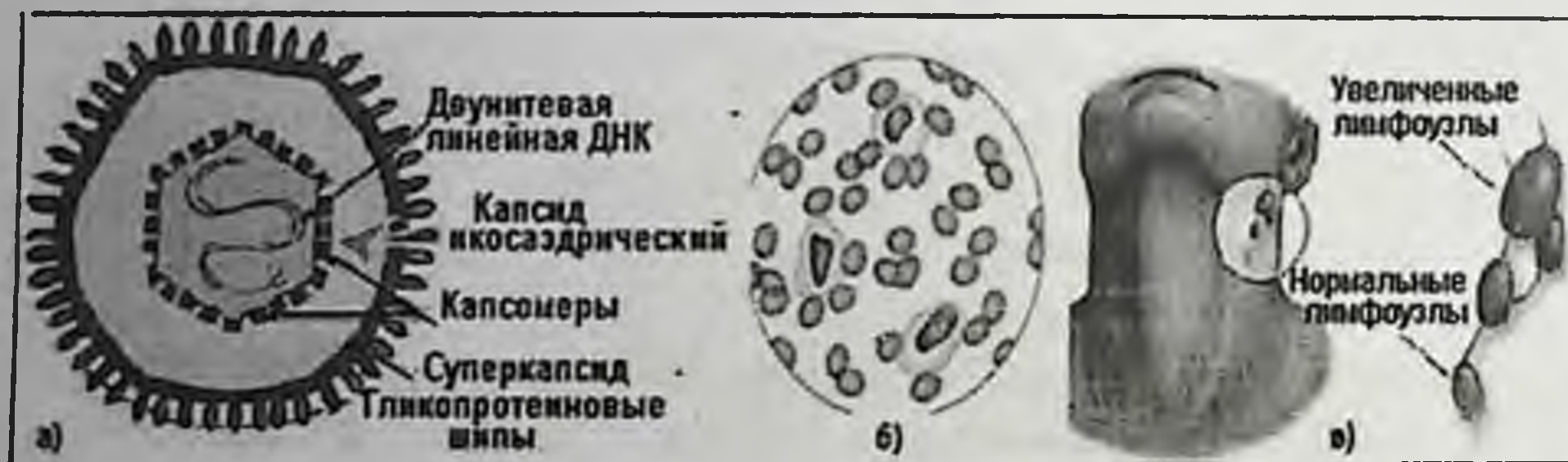


Рисунок 25. а) Схема строения вирус ЭБ; б) Образец крови, который показывает атипичные лимфоциты; в) воспаление лимфоузлов.

Вирус ЭБ широко распространен, передается другим лицам. У 90% новорожденных в крови обнаруживаются антитела (материнские) против ЭБ. К 5 годам дети приобретают собственный иммунитет против вируса. Но иногда возможны срывы в формировании этой резистентности.

Лимфома Беркитта – локальная опухоль лимфоидной ткани с тенденцией к быстрому росту. Преимущественно поражается

верхняя челюсть в области моляров и премоляров. Другие локализации – брюшная полость, забрюшинный отдел, яичники, печень, позвоночник, череп. В основном болеют дети в возрасте 4-7 (3-12 лет), мальчики в 3 раза чаще, чем девочки. Лимфома распространена в определенных районах Африки, в странах с отсутствием тропического климата встречается редко.

Лечение включает хирургическое удаление опухоли, можно использовать лучевую и химиотерапии. При признаках поражения ЦНС препараты необходимо вводить в спинномозговой канал.

Рецидивы наблюдаются в двух формах. Ранние – в первые 3 мес. связаны с первичной локализацией, как правило, не купируются. При поздних рецидивах обнаруживаются новые локализации, более благоприятные к терапии. Прогноз лечения зависит от размеров опухоли.

Инфекционный мононуклеоз - острое доброкачественное пролиферативное заболевание лимфатической системы. Поражаются в основном лица молодого возраста. Классическая форма начинается с острой фазы, наступающей после 20-50-дневного инкубационного периода. Основные симптомы: повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных), фарингит, ангина. Лимфоаденит может быть генерализован. В крови увеличивается содержание лейкоцитов до 15000-20000. Более 60% из них – мононуклеары (лимфо- и моноциты), снижается содержание сегментоядерных лейкоцитов. Диагностически значимым является определение в крови антител против вируса Эпштейна-Барр и самого вируса. В острой фазе снижается выраженность кожной реакции на туберкулин, РБТЛ на ФГА.

Несмотря на то, что инфекционный мононуклеоз является вирусным заболеванием, он одновременно имеет признаки лимфопролиферативного процесса. Связи с хроническими или острыми лейкозами или лимфогранулематозами не обнаружены. Перенесение этой инфекции является противопоказанием для прививок.

4.5. Саркоидоз

Заболевание с невыясненной этиологией, составляет 20-100 случаев на 100 тысяч населения.

Заболевание протекает часто бессимптомно. Возможны общие клинические признаки в виде слабости, потери массы тела, субфебрильной температуры. В первую очередь отмечаются локальные симптомы, относящиеся к пораженному органу (легкие и лимфоузлы грудной полости – в 90% случаев, печень – в 60%, глаза – в 40%, сердце – в 20%).

Диагноз саркоидоза иногда ставят случайно при оценке состояния кожи или периферических лимфоузлов, вовлекаемых в патологический процесс. Иногда выраженный на рентгеновском снимке процесс, как правило, не соответствует относительно слабым жалобам больного.

Главным диагностическим приемом является определение локализации гранулемы, чаще с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов.

У больных наблюдается массивная реакция на БЦЖ (61%), высокие концентрации γ -глобулина (47%), щелочной фосфатазы (35%), лейкопения (31%), анемия (31%), эозинофилия (25%), гиперкальциемия (17%), гиперкальциурия (30%).

Одновременно отмечается:

- снижение способности Т-клеток к иммунному реагированию;
- нормальная функция В-клеток;
- лимфопения за счет Т-клеток;
- количество моноцитов повышено;
- состояние сенсibilизации у больных укорочено;
- снижена цитотоксичность Т-клеток;
- увеличено количество Т-супрессоров;
- повышено количество антител (к микобактериям, к вирусам кори, герпеса, краснухи, парагриппа);
- концентрация IgG, А, М повышена.

Лечение включает кортикостероиды, иногда применяют комбинированную иммуносупрессорную терапию (азатиоприн, хлорбутин, метотрексат).

Эффективность лечения приводит в 35-40% случаев к полной ремиссии, у 15-20% больных сохраняются функциональные нарушения.

Летальность составляет 4-10% (это расстройства дыхания, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность, последствия вторичной инфекции).

4.6. Заболевания, обусловленные пролиферацией плазматических клеток

Общим критерием заболевания является продукция М-протеина (моноклональный белок).

Доброкачественные моноклональные гаммапатии. В основе лежат хронические инфекции (холецистит, туберкулез, сифилис, гепатит, остеомиелит, пиелонефрит, малярия и др.) или процессы, связанные с опухолями в толстой кишке, полости рта, предстательной железе.

М-протеин может быть обнаружен при болезнях лимфоретикулярной системы (лимфогранулематоз, лимфосаркома), что несколько размывает понятие доброкачественности. Иногда патология сопровождается индукцией аутоиммунных реакций и пр.

Как правило, в лечении нет необходимости, желателен длительный врачебный контроль, особенно при снижении концентрации иммунных глобулинов. У части больных в последующий период (иногда через 10 лет) развивается картина плазмоцитомы. Не ясно, или это объясняется переходом от реактивной пролиферации к автономной опухоли, или имелась слабовыраженная форма-предшественник автономного опухолевого процесса.

Плазмоцитома (множественная миелома): в основе заболевания лежит образование большого количества однородных по структуре моноклональных ИГГ. Поражает чаще мужчин. Обычно регистрируется у лиц старше 25 лет, пик приходится на возраст после 60 лет. Частота 1-3 на 100 тысяч населения.

Клиническая картина характеризуется тем, что после латентного периода, иногда более 10 лет, обнаруживается протеинурия,

увеличенная СОЭ. Симптомы определяются двумя факторами: процессом непосредственного заселения ткани быстрорастущими плазматическими клетками и свойствами вырабатываемых ими веществ белковой природы. Происходит замещение клеточного состава в костном мозгу, что приводит к анемии (нормохромной). В периферической крови обнаруживаются плазматические клетки (плазмноклеточный лейкоз).

Бывают проявления остеопороза – гиперкальциемия – патологические переломы костей. Обнаруживаются внекостные очаги в 40-90: случаев в органах, богатых лимфоидной тканью, - в респираторном и кишечном трактах, печени, почках, надпочечниках, селезенке, поджелудочной железе.

В некоторых случаях заболевание принимает генерализованный характер, иногда в лейкозной форме.

При плазмоцитоме, как правило, синтезируется единственный тип глобулина с идентичной первичной, вторичной, третичной структурой белка (М-протеин). Наряду с ним в сыворотке содержатся нормальные ИГГ в сниженном или нормальном количестве. Однако суммарная концентрация общего белка за счет М-протеина существенно увеличена до 100 г/л. В моче определяются так называемые белки Бенс-Джонса (парапротеин, состоящий из L-цепей), что бывает в результате избыточного увеличения их продукции. Протеинурия белков Бенс-Джонса может быть и при других клинических формах лимфопролиферативных процессах.

Парапротеины (М-белки) могут нарушить функцию почек, откладываясь в просвете почечных канальцев, вызывая почечную недостаточность. В 8-10% парапротеин откладывается в тканях, что клинически проявляется амилоидозом.

При плазмоцитоме отмечается снижение уровня В-клеток за счет увеличения количества плазматических клеток. При прогрессировании заболевания клеточный иммунитет может быть сохранен или снижен. Выработка антител нарушается, что приводит к бактериальным инфекциям (пневмониям, пиелонефритам, абсцессам, сепсису). В то же время туберкулез, грибковая и вирусные инфекции протекают нормально, только ветряная

оспа и простой герпес могут принимать злокачественные формы.

Довольно часто данная патология сопровождается формированием других злокачественных новообразований, особенно в желудочно-кишечном тракте, включая желчные пути, а также в грудной области (15-19% случаев). Кроме этого, М-протеины обнаруживаются при первичных иммунодефицитах (атаксии-телеангиэктазии, синдроме Вискотта-Олдрича), а также при тимоме.

Лечение. На первом месте стоит лучевая терапия. Варианты лечения переменны, зависят от степени зрелости клеток, индивидуальной чувствительности. Полезна химиотерапия. Используют цитостатики (сарколизин, мельфалан, циклофосфан), а также преднизолон. Ремиссии наступают в 60-70% случаев, могут продолжаться десятки лет. Правильное использование медикаментов увеличивает жизнь больного с 17 до 31-50 мес. Вполне реальна опасность лейкоза. Позитивным признаком лечения является снижение уровня М-белков.

Макроглобулинемия существует в двух формах: макроглобулинемия вследствие определенных инфекций (трипаносомоза), проявляется в увеличении продукции макроглобулинов в результате интенсификации продукции этих белков в результате поликлональной активации и в виде идиопатической формы, характеризующейся продукцией однородного по структуре макроглобулина (моноклональная макроглобулинемия).

Последнюю форму можно отнести к IgM-плазмоцитоме, но с выработкой преимущественно незрелых IgM.

Болезнь поражает в основном мужчин 60-70 лет. Симптомы: головная боль, анемия (80%) из-за нарушения эритропоэза, гемолиза, аутогемагглютинации. Иногда в крови обнаруживаются атипичные плазматические клетки. Количество тромбоцитов нормально или снижено. У 60% больных регистрируется геморрагический диатез, предрасположенность к кровотечениям, кровоподтекам на слизистой оболочке, коже. В половине случаев отмечается увеличение периферических лимфатических узлов, селезенки, печени. Содержание лимфоцитов в крови резко увеличено.

Этиология заболевания не выяснена. Течение относительно доброкачественное, в основе лежит переключение синтеза IgG на IgM при отсутствии обратной связи.

Для диагностики используют реакцию, основанную на неспособности макроглобулина растворяться в дистиллированной воде. Для этого каплю сыворотки больного вносят в пробирку с дистиллированной водой, в результате образуется мутный преципитат. Реакция положительна в 50-90% случаев, но может наблюдаться и при системной красной волчанке, хронических инфекциях (туберкулезе, малярии).

Лечение в ряде случаев симптоматическое, направленное против пролиферации плазматических клеток (переливание крови, плазмаферез (при синдроме гипервязкости крови), кортикостероиды). Продолжительность ремиссии измеряется годами.

Поликлональная гипергаммаглобулинемия (болезнь Вальденстрема) характеризуется гипергаммаглобулинемией в сочетании с пурпурой. Болеют часто молодые женщины 20-30 лет. Среди клинических проявлений отмечают пурпуру, которая развивается в результате нарушения кровообращения. Ее наблюдают при длительном вертикальном положении тела (поражаются ноги в области лодыжек, голени, иногда бедра). Часто пурпуре предшествуют ощущения ожога и зуда. Наиболее частым лабораторным методом является увеличение продукции IgG на БЦЖ. Лечение включает использование кортикостероидов, плазмафереза и др.

4.7. Лечение иммунопролиферативных заболеваний трансплантацией костного мозга

Аллогенная трансплантация костного мозга с успехом используется при лечении острых лейкозов, апластической анемии, тяжелой формы талассемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, иммунодефицитов и т.д. В США ежегодно делается до 2000 алломиелотрансплантаций. Кроме этого, разработаны методы поддерживающей терапии больных, лишенных иммунной

защиты и собственного кроветворения – содержание в асептических палатах, применение массивной терапии компонентами крови, например, тромбоцитами, кондиционирование больных, применение химиопрепаратов в качестве противоопухолевого и супрессивного факторов.

Методически в начале осуществляется супрессия собственных иммунных механизмов. Для этого используется циклофосфан по 120 мг/кг с последующим гиперфракционным тотальным облучением тела по 2Гр 2 раза в день, 3 дня. Иногда за 4 дня до трансплантации назначается комбинация миелосана 16мг/кг с циклофосфаном в указанной дозе.

Проводилось типирование антигенов HLA традиционным методом и типирование антигенов эритроцитов пар донор-реципиент для прогнозирования приживления алломиелотрансплантата.

Трансплантация аллогенного костного мозга сопровождается серьезными изменениями иммунных показателей реципиентов. Со 2-3 недели у реципиентов появляются эритроциты донорского фенотипа. Позднее этот химеризм часто переходит в почти полное и полное замещение эритроцитов реципиента на донорские. Есть факты смены группы крови с А(II) до 0(I) на протяжении 7 лет и В(III) на 0(I).

Необходимо отметить, что индукция несвойственных реципиенту изогемагглютининов не достигает обычной их активности (1:16-1:64), а составляет 1:2. Однако, несмотря на жесткую цитостатическую и иммуносупрессорную терапию, реципиент все же сохраняет способность продуцировать собственные изогемагглютинирующие антитела.

ЧАСТЬ 5. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аллергия – состояние измененной (повышенной) реактивности организма, обусловленное повторным поступлением в организм какого-либо экзогенного вещества или компонента собственной ткани. Классифицируют два вида аллергии – гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

В основе гиперчувствительности немедленного типа (аллергии) лежит многократно усиленная реакция на взаимодействие аллергенов с реакинами. Аллергический ответ в большинстве своих проявлений не адаптивный, т.е. направлен не на удаление аллергена (ни бронхоспазм, ни образование волдырей не способствуют освобождению организма от аллергена).

Гиперчувствительность немедленного типа встречается, как правило, у индивидов с наследственной предрасположенностью к реакциям такого типа (атопики). Природа наследственности при аллергии детально не проанализирована. Скорее всего она имеет полигенный характер и проявляется как на уровне общей предрасположенности к аллергическому типу реагирования, так и (в меньшей степени) на уровне преобладающей локализации поражения и даже гиперчувствительности к конкретным аллергенам. В последнем случае показано сцепление наследования с генами МНС.

Реакции гиперчувствительности немедленного типа разворачиваются в три стадии:

- иммунологическая (фаза иммунных реакций);
- патохимическая (фаза биохимических реакций);
- патофизиологическая (фаза клинических проявлений).

Первичный иммунный ответ на аллергены отличается от обычного гуморального иммунного ответа преобладающим изотипом антител (IgE) и их фиксацией на тучных клетках. Вторичный иммунный ответ на аллергены, очевидно, также происходит, но не он является основой

аллергических реакций. Эта основа состоит в связывании аллергена с реагинами, фиксированными на клетках. Реакция тучных клеток – первичных мишеней аллергии – служит «содержанием» второй фазы реакций, состоящей в освобождении физиологически активных субстанций и их взаимодействии с клетками-мишенями второго порядка (гладкими мышцами, сосудистым эндотелием, эпителиальными клетками, клетками крови). Цепь патофизиологических реакций на это взаимодействие с клиническими манифестациями составляет третью фазу реакции. Разнообразие проявлений аллергических реакций определяется не природой аллергена, а местом разворачивания процесса, которое в свою очередь зависит от пути поступления аллергена и локализации тучных клеток, нагруженных реагинами (рисунок 13).

Таблица 15

Характеристика основных типов аллергических реакций

Название реакции или заболевания	Проявления реакции	Путь поступления аллергена	Доза аллергена	Тип тучных клеток-мишеней	Вторичные клетки-мишени
Преимущественно локальные					
Кожная реакция. Аллергический дерматит	Через 10-20 мин – волдырь с покраснением, отек, зуд. 2-4ч.-уплотнение, эритема, отек	В/к, п/к	Низкая	С/тк	Эндотелий сосудов, клетки крови
Бронхиальная астма	Бронхоспазм, хроническое воспаление бронхов	Аэро-генный	Низкая	Слиз.	Гладкие мышцы и эпителий бронхов, лейкоциты
Аллергический ринит/ конъюнктивит	Покраснение слизистых оболочек, гиперсекреция слизи и других секретов	Аэро-генный	Низкая	Слиз.	Эпителий слизистых оболочек, эндотелий сосудов

Кишечные расстройства	Диарея, тошнота, рвота	Энтеральный	Любая	Слиз.	Эпителий слизистых оболочек, гладкие мышцы
Отек Квинке	Отек лица и шеи	Энтеральный	Любая	С/тк.	Эндотелий сосудов
Системные					
Крапивница	Волдыри, кожная сыпь, эритема, зуд	Энтеральный	Любая	С/тк.	Эндотелий сосудов, клетки крови
Анафилактический шок	Расширение сосудов, выпот жидкой части крови в ткани, местные проявления	В/в	Высокая	С/тк.	Эндотелий сосудов, клетки крови

Примечание. С/тк. – соединительнотканые тучные клетки; слиз. – тучные клетки слизистых оболочек; в/к, п/к, в/в – соответственно внутри- и подкожное, внутривенное введение.

5.1. Аллергены

Аллергенами называют субстанции – в основном низкомолекулярные белки или гаптены, способные связываться с белками организма, которые при первом поступлении в организм вызывают образование IgE-антител, а при последующих поступлениях – аллергические реакции. Выделяют следующие группы аллергенов:

- ингаляционные – растительного (компоненты пыльцы, спор) и животного (перхоть животных, фрагменты клещей как главный аллергенный компонент пыли) происхождения;

Пищевые (компоненты яиц, молока, рыбы, мяса, ягод, а также пищевые добавки);

- лекарственные (антибиотики, прежде всего пенициллин, салицилаты, сульфаниламиды и др.);

- инфекционные (микробные, паразитарные, грибковые и т.д.);

- промышленные (полимеры, пестициды, металлы).

Представления о химической природе аллергенных эпитопов существенно уточнились в последние годы, когда полипептидные и белковые аллергены стали получать в рекомбинантной форме. При этом были сформированы группы перекрестно реагирующих аллергенов, иногда включающие вещества различного происхождения.

Центральным вопросом при изучении аллергенов является выяснение причин преимущественной индукции ими гуморального IgE-ответа при относительно низкой способности вызывать формирование антител других изотипов. Известно, что проявлению аллергенности способствует ряд обстоятельств:

- малый размер молекулы (мол. масса обычно 5000-15000), что позволяет аллергену проникать через слизистые оболочки;

- низкая доза, благоприятствующая формированию Т-хелперов типа Th2, которые способствуют продукции IgE;

- поступление через слизистые оболочки; в них сосредоточена одна из основных популяций тучных клеток, сюда же мигрируют IgE+ -В-клетки, формируются Т-хелперы Th2-типа.

Концентрация IgE в сыворотке крови здорового взрослого человека составляет 87-350 нг/мл, тогда как у лиц с atopическими заболеваниями она может быть на несколько порядков выше. IgE практически отсутствует у новорожденных, но его концентрация постепенно возрастает к 3 мес. Уровень IgE у годовалых детей примерно в 10 ниже, чем у взрослых. Его количество, характерное для взрослых, достигается к 10 годам жизни. В секретах содержание IgE примерно в 10 раз выше, чем в сыворотке крови; особенно много его в молозиве. Даже в моче оно выше, чем в крови. Установлено, что большая часть IgE секретируется в лимфоидной ткани, ассоциированной со сли-

зистыми оболочками. Сывороточный IgE имеет короткий срок полужизни - 2½ сут.

Дегрануляция тучных клеток осуществляется в течение нескольких секунд. При этом клетка сохраняет жизнеспособность. Дегрануляция может быть вызвана также действием неспецифических факторов – анафилатоксинов, C3a и C5a, АТФ, АКТГ и некоторых лекарств. При этом также развивается симптоматика аллергической реакции. Это явление имеет клиническое значение (например, в случае приема лекарственных веществ). Его обозначают термином «псевдоаллергия».

Содержимое гранул включает гистамин и родственные субстанции, пептидогликаны (гепарин, хондроитинсульфат), протеиназы (триптазу, химазу и т.д.) и другие ферменты (арилсульфатазу, β-глюкуронидазу, пероксидазу, супероксиддисмутазу). Некоторые из этих веществ служат хемотаксическими факторами для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Различают два типа тучных клеток, различающихся спектрами содержащихся в них протеинкиназ и пептидогликанов: тип Т (эти клетки содержат триптазу, их основной пептидогликан – гепарин; содержатся в соединительной ткани) и тип СТ (содержат химазу и триптазу, пептидогликаны хондроитинсульфат и гепарин; преобладают в слизистых оболочках).

Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) продуцируются несколько медленнее – в течение 10-45 мин. Среди эйкозаноидов, выделяемых тучными клетками, преобладают продукты липоксигеназного пути: лейкотриены, С4, В4 и D4, а среди продуктов циклоксигеназного пути – простагландин D2. Кроме того, тучные клетки продуцируют липидный фактор активации тромбоцитов. Несколько медленнее (в течение нескольких часов) активированные тучные клетки выделяют цитокины ИЛ-4, 13, 5, 3 и 6, ГМ-КСФ, хемотаксические агенты, в частности, ИЛ-8.

Замедленные реакции гиперчувствительности

Замедленные реакции гиперчувствительности – это иммунное воспаление по любому другому эффекторному механизму, кроме «IgE /тучные клетки или базофилы» [ГЗТ (Th1/макрофа-

ги); ЦТЛ (CD8+); АЗКЦТ и др.] (II, III и IV тип Джелу и Кумбсу), при котором интенсивность воспалительного и деструктивного процесса неадекватна дозе аллергена. Замедленность означает, что патологический процесс развивается в течение от суток до нескольких десятков суток после попадания аллергена в организм.

Бронхиальная астма

Суть заболевания заключается в хроническом воспалении слизистой оболочки дыхательных путей с синдромом гиперреактивности бронхов (ГРБ). Определяющие клинические симптомы: кашель, «свистящее» дыхание, затрудненный выдох, поверхностное дыхание, возможны диспноэ, потеря голоса, цианоз, синкопальные состояния от физических нагрузок (как следствие гипоксии). Вспомним, что без кислорода мозг может жить малое количество минут, поэтому заболевание, приводящее к затрудненному дыханию, весьма серьезно.

Дифференциальный диагноз требует исключения опухолей в крупных дыхательных путях, попадания туда инородного тела (в том числе пищи при гастроэзофагальной аспирации), недостаточности левого желудочка сердца, рекуррентных эмболий малых сосудов легких, васкулита (Churg-Strauss).

Бронхиальная астма бывает идиопатическая (*intrinsic asthma*). Предположительно эту форму относят к инфекционно-аутоиммунным процессам. В большинстве случаев бронхиальная астма обусловлена внешними этиологическими факторами (*extrinsic asthma*).

Из таких факторов имеют значение вирусные инфекции, тропные к эпителию дыхательных путей (рино- и коронавирусы). Большую роль играют профессиональные вредности, наносящие удар по системе дыхания (изоцианаты, соли платины, карбид вольфрама, смолы, мучная и древесная пыль и др.).

При любой этиологии астмы патоморфологическая картина воспалительного процесса в дыхательных путях сходна: обструкция мелкокалиберных дыхательных путей слизью, содержащей фибрин и эозинофилы; эпителий бронхов истончен и слущивается в просвет воздухопроводящих путей; базальная

мембрана тоже истончена; в субэпителиальном слое фиброз; слизистая оболочка в целом отечна, кровеносные сосуды расширены; в тканях выраженный клеточный инфильтрат из эозинофилов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Состояние эозинофилов своеобразно: они не только активированы, но и разрушаются цитолизом с высвобождением кластеров свободных гранул эозинофилов, обозначаемых английской аббревиатурой Cfegs (Clusters of free eosinophil granules). Существенным патоморфологическим процессом в стенке дыхательных путей при бронхиальной астме является выраженная экссудация белков плазмы из сосудов микроциркуляторного русла. Для всех форм заболевания характерно повышение неспецифической реактивности бронхов (НРБ), выражающееся в том, что приступ обструкции дыхательных путей может возникнуть в ответ на разные раздражители типа холодного воздуха, неорганической пыли, табачного дыма, запахов парфюмерии, красок и т.п.

Механизм развития хронического воспалительного процесса в дыхательных путях при АБА заключается в патологическом сдвиге дифференцировки аллергенспецифических Т4-лимфоцитов в сторону Th2 именно в лимфоидной ткани слизистой дыхательных путей, а не системно и соответственно локальной гипертрофии Th2-зависящих эффекторных процессов иммунного воспаления с участием IgE, тучных клеток и эозинофилов. При попадании специфического аллергена в дыхательные пути у больного развивается либо только однофазная ранняя реакция бронхоспазма, которая заметна уже через 5-10 мин (с пиком через 15-20 мин) от момента попадания аллергена в дыхательные пути (ОРФ- ответ ранней фазы), кроме ОРФ, через 3-9 ч (с пиком в среднем на 5-м часу) развивается еще ответ поздней фазы (ОПФ). ОРФ разрешается через 1-2 ч. ОПФ продолжается от нескольких часов до нескольких суток. В отличие от ОРФ ОПФ объясняется не спазмом крупных дыхательных путей, а закупоркой множества мелких дыхательных путей. Наличие ОПФ свидетельствует о более тяжелой клинической форме бронхиальной астмы, чем в случаях, когда есть только ОРФ. Механизмы развития ОРФ и ОПФ зависят от аллергенспецифических IgE и тучных клеток. Только

ОРФ – результат действия медиаторов гранул тучных клеток, выбрасываемых немедленно после связывания аллергена с IgE на FcεRI, в первую очередь гистамина. Поэтому симптоматика ОРФ может быть купирована антигистаминными препаратами. ОПФ – результат действия медиаторов тех же активированных тучных клеток, но других медиаторов, для синтеза и секреции которых требуется несколько часов, - метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, PAF) и цитокинов (IL-4, -13, -8, -1, -5, -6 и -3; TNF; GM-CSF). Липидные медиаторы ответственны за длительную обструкцию дыхательных путей за счет как бронхоспазма, так и повышенного отделения слизи. Цитокины ответственны за хемотаксис, экстравазацию, активацию лимфоцитов (в первую очередь Th2), эозинофилов и нейтрофилов.

Лейкотриены D4, C4 и E4 в совокупности патофизиологи называют медленно реагирующей субстанцией анафилаксии.

Диагноз аллергической бронхиальной астмы ставят по совокупности данных анамнеза, физикально выявляемым симптомам, по данным лабораторного анализа на аллергенспецифические IgE или/и кожных проб с предполагаемыми аллергенами, инструментального обследования параметров функции внешнего дыхания (патогномоничен для астмы параметр объема форсированного выдоха ОФВ). Подозрение именно на аллергическую этиологию бронхиальной астмы возникает, если у пациента уже есть диагноз других проявлений атопии, в первую очередь аллергического ринита.

5.2. Крапивница и ангиоэдема

Крапивница – четко очерченный процесс в коже в виде зудящих папул или пузырей размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров с эритематозом по периферии пузырей и между ними. Крапивница развивается быстро после этиологического воздействия. Острая крапивница саморазрешается в течение нескольких часов (рис. 0). Встречается рекуррентная хроническая крапивница.

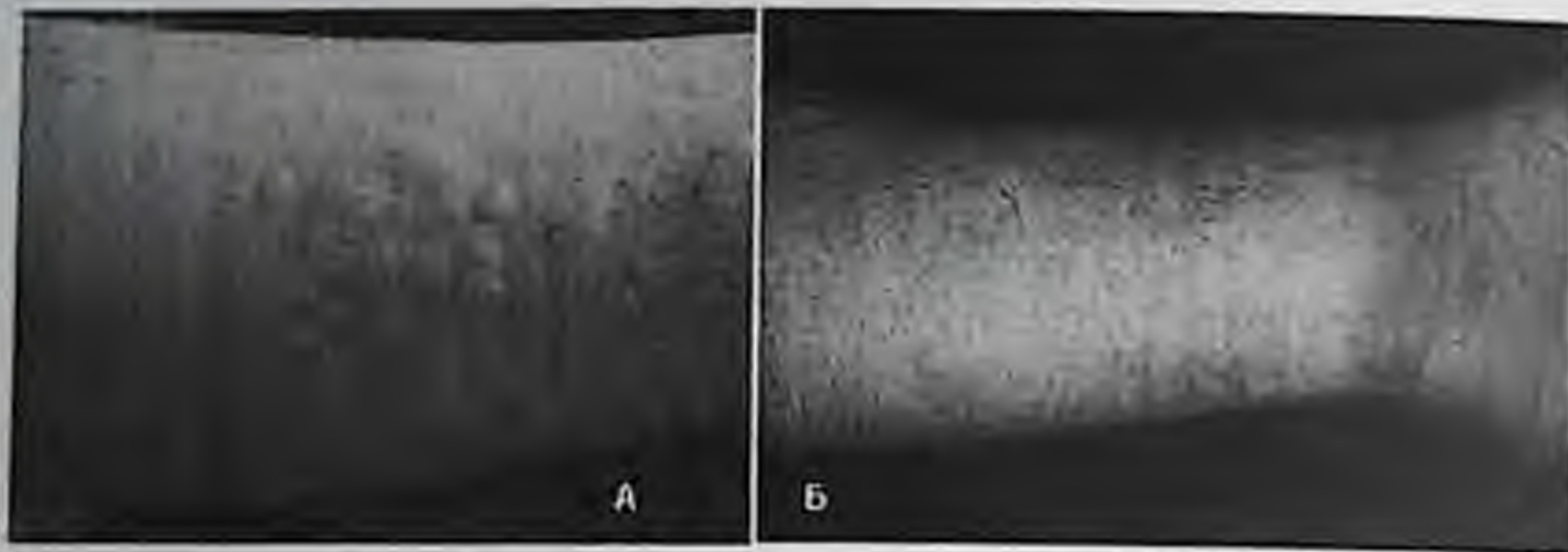


Рисунок 26. А-острая крапивница; Б- ангиоэдема (отёк ангионевротический)

Ангиоэдема – отек подкожных и субмукозных тканей, преимущественно в области головы, шеи, ладоней рук, подошвы стоп и половых органов. В 45% случаев ангиоэдема сочетается с крапивницей, так как они имеют общий патогенез (рис 26Б).

Крапивница и ангиоэдема в той или иной форме поражают не менее 15-25% всех людей.

Крапивница и ангиоэдема представляют собой локализованные в отдельных участках дермы или в подкожных и субмукозных тканях отеки и покраснения, обусловленные расширением сосудов микроциркуляции и повышением их проницаемости для жидких компонентов сыворотки крови под действием на них гистамина, гепарина и нейтральных протеаз, секретированных из тучных клеток. На биопсии кожи больных хронической крапивницей в периваскулярной соединительной ткани выявляют в 10 раз больше тучных клеток и в 4 раза больше Т-лимфоцитов, чем в норме. В случаях острой крапивницы клеточного периваскулярного инфильтрата нет. Вероятно, фактором, предрасполагающим к крапивнице, является дефицит биохимических механизмов распада гистамина в межклеточной соединительной ткани (клиренс гистамина).

Выброс гистамина из тучных клеток при крапивнице также может зависеть от «аллергена IgE – FcεRI», но может зависеть и от любых других факторов, способных вызвать дегрануляцию тучных клеток.

Более 70% всех случаев крапивницы являются хроническими или рекуррентными. Большинство же случаев хронической

крапивницы – не истинная аллергия, т.е. не зависят от каких-либо аллергенов. Как уже отмечалось, в большинстве случаев хронической крапивницы дегрануляцию тучных клеток вызывают аутоантитела к рецептору FcεRI. При отсутствии специальных методов лабораторного выявления таких аутоантител свидетельством их присутствия в крови больного может быть появление пузырей и покраснения кожи при интрадермальном введении небольших количеств собственной сыворотки больного.

У 20-30% больных с хронической крапивницей имеется и васкулит. В таких случаях кожные симптомы могут держаться не менее 24 ч, обычно 3-7 сут. Зуд может быть, но умеренный, превалирует чувство потепления или жжения в очагах. После исчезновения проявлений крапивницы как таковой на ее месте остаются синяки или окрашенные пятна. У 70% таких пациентов имеются также симптомы артралгии и артрита, а также возможны боли в животе, тошнота, общая слабость или даже лихорадка. СОЭ обычно повышена и определяется С-реактивный протеин.

Этиологическим фактором рекуррентной ангиоэдемы без крапивницы (наследственный ангионевротический отек) может быть генетический дефект компонента системы комплемента – С1-ингибитора. Нормальные концентрации С1-ингибитора в сыворотке составляют 18-22 мг/л. С1-ингибитор является ингибитором сериновых протеаз, причем не только компонентов комплемента C1и C1s (для них он единственный ингибитор), но также кининовой системы и фибринолиза (факторов XIIa, XIIb). При дефиците С1-ингибитора повышены активность системы комплемента в целом, а также продукция вазоактивного брадикинина. Именно брадикинин и ответствен за незудящую (гистамина нет) ангиоэдему. Для профилактики и поддерживающей терапии назначают андрогены, которые, как оказалось, усиливают транскрипцию и трансляцию С1-ингибитора: danazol 400-600 мг/сут или stanozol 4-6 мг/сут. При острой атаке необходима заместительная терапия свежемороженой плазмой или концентратом С1-ингибитора. Инъекция такого концентрата

та показана и перед стоматологическими манипуляциями, операциями в области рта и гортани или перед интубацией.

Редко, но встречаются случаи ангионевротического отека, в основе которого лежит не дефект гена С1-ингибитора, а появление в организме инактивирующих анти-С1-антител. В этой ситуации показана иммуносупрессирующая терапия.

Острая крапивница составляет 30% всех случаев крапивницы и, как правило, имеет аллергическую природу, т.е. специфический (е) антиген (ы). Различают крапивницу на пищевые аллергены (чаще других аллергены яиц, молока, орехов, ракообразных), контактные аллергены (латекс, растительные и животные продукты), медикаменты (пенициллин, сульфаниламиды).

Преходящая крапивница характерна для вирусных инфекций, вызванных, например, вирусами гепатита В и вируса Эпштейна-Барр.

При переливаниях крови и введении кровепродуктов (например, иммуноглобулинов) может произойти излишняя активность системы комплемента иммунными комплексами, и анафилатоксины С5а и С3а вызовут дегрануляцию тучных клеток, в том числе в микроциркуляторном русле кожи, что проявится крапивницей. Крапивницу могут вызвать физические факторы: сдавление, холод, перегрев, инсоляция, вибрация, физические нагрузки.

Среди лекарственных веществ есть такие средства, которые способны вызвать дегрануляцию тучных клеток напрямую, без участия IgE –антител и соответственно лекарственную, но не аллергическую крапивницу: аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, индометацин и др.), радиоконтрастные препараты, местные анестетики.

Есть компоненты пищи, способные также без участия IgE, напрямую вызвать дегрануляцию тучных клеток. Это все те же продукты, богатые природными салицилатами, а также консерванты (диоксид серы, метабисульфит) и пищевые добавки (тартразины, бензоаты и др.). Этих продуктов следует избегать всем пациентам, причем как с истинной аллергензависимой аллергией, так и с псевдоаллергией.

Бывает и так называемая холинергическая, или нейрогенная, крапивница (крапивница на нервной почве). Высыпания чаще образуются на туловище и конечностях, отмечается некоторое повышение температуры тела и потоотделения (например, при физических нагрузках). Папулы при такого рода крапивнице мелкие, окруженные интенсивным покраснением.

Лечение. При всех формах крапивницы необходимы элиминация причинного агента или воздействия, диета, «не беспокоящая» тучные клетки, избегание перечисленных выше лекарств, также «беспокоящих» тучные клетки. Подбор диеты требует большого труда от пациента, от семьи и от врача.

Если меры по подбору диеты оказались неэффективными, то крапивницу лечат неседативными антигистаминными препаратами, как правило, антагонистами H₁-рецептора для гистамина: *astemizole, cetirizine, loratadine, terfenadine, telfast*.

Индивидуальный ответ организма больного на разные антигистаминные препараты может быть различен, поэтому целесообразно подбирать подходящий препарат. На метаболизм в печени астемизола и терфенадина значительно влияют антибиотики типа эритромицина и кетоконазола, их совместное применение недопустимо (осложнением может стать аритмия сердца).

В трудных случаях хронической крапивницы может оказаться полезным *doxeripin* - трициклический антидепрессант и сильный блокатор H₁-рецепторов.

Также в трудных случаях к блокаторам H₁-рецепторов добавляют блокаторы H₂-рецепторов (*ranitidine, cimetidine, famotidine*). Иногда оказываются эффективны *ketotifen, nifedipine, danazol*.

5.3. Аллергические и неаллергические реакции на медикаменты

IgE – опосредованные аллергические реакции на медикаменты встречаются менее чем в 10% всех случаев неблагоприятных реакций на медикаменты. Практически все лекарства вызывают

побочные эффекты, у многих – весьма серьезные, многие – просто токсичны. Среди неспециалистов-иммунологов словосочетание «аллергия на лекарство» используют гораздо чаще, чем есть именно аллергия, а не иной по механизму неблагоприятный эффект. Поэтому для дифференциальной диагностики лекарственной аллергии необходимы специальные лабораторные исследования на наличие иммунных механизмов в патогенезе патологического процесса. Не менее чем у 30% пациентов развиваются какие-либо отрицательные реакции на лекарства, угрожающих жизни из них около 0,2%.

Аллергию с механизмом I типа подозревают в случае наличия следующих признаков:

- 1) В анамнезе есть сведения о приеме данного (или перекрестно реагирующих) препарата в прошлом;
- 2) Острая атака возникает при попадании в организм минимальных доз;
- 3) Симптомы развиваются вскоре после приема препарата (в пределах 30-45 мин) и по проявлениям похожи на аллергию немедленного типа любой этиологии (на пищевые антигены, укусы насекомых).

Кожные прик-тесты или их аналог *in vitro* (определение специфического IgE) могут быть информативны, как показывает практика, только в отношении следующих препаратов: пенициллина, цефалоспорины, противотуберкулезных средств, квинидина, инсулинов, антиконвульсантов, мышечных релаксантов, местных анестетиков. Диагностическое значение имеет определение триптазы тучных клеток в сыворотке крови. Тест на высвобождение гистамина практического диагностического значения в данном случае не имеет.

Если результаты лабораторных методов не дают четкого ответа, а какой-то препарат под подозрением, но есть серьезные клинические показания для его применения, то терапевтическую дозу не следует вводить одномоментно: препарат начинают вводить минимальными дозами с интервалами 20-30 мин и, если не возникает осложнений, «добираются» до терапевтической дозы.

Иммуноопосредованные реакции чаще всего встречаются в отношении следующих медикаментов: пенициллина, сульфонамидов, тиазидов, цефалоспоринов, противотуберкулезных средств, тиопентала, квинидина. Эти препараты способны связываться с белками сыворотки или поверхности клеток и выступать в роли гаптенгов. В качестве полных антигенов иммунная система способна распознавать такие препараты, как гормоны и ферменты (инсулин, АКТГ, химопапаин и др.). Антибиотики из группы β -лактамов вызывают 40-50% всех случаев неблагоприятных реакций, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы циклооксигеназы) – 17-27%, психотропные препараты – 10-12%.

Частый и беспорядочный прием препарата располагает к развитию на него IgE-ответа.

Существенный клинический факт состоит в том, что наличие вирусных инфекций является сильнодействующим кофактором для развития тяжелых реакций на лекарства. Например, если обычно в ответ на ампициллин макулопапулезная сыпь развивается примерно у 5% пациентов, то у пациентов с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр – в 70-100% случаев. При введении пенициллина иммунологические реакции разного рода возникают примерно в 8% случаев, но у инфицированных вирусом Эпштейна-Барр в 100% случаев появляется как минимум макулопапулезная сыпь. Аналогично, если обычно на триметопримсульфонамиды кожные реакции возникают у 3% пациентов, то у ВИЧ-инфицированных на бессимптомной стадии – в 12% и больных СПИД – в 30-70%.

IgE-опосредованные анафилактические реакции развиваются чаще всего в ответ на антибиотики из группы β -лактамов, блокаторы нервно-мышечной передачи, а также, что ожидаемо, на продукты крови.

Анафилактоидные реакции без участия IgE, но зависящие от выброса медиаторов из тучных клеток и базофилов в результате иного воздействия (а именно, прямого воздействия лекарственного препарата) развиваются в ответ на аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, радиоcontrastные

препараты. Кроме того, некоторые препараты крови (например, иммуноглобулины) при введении в кровь больного способны активировать систему комплемента, и образующиеся анафилаксины C5a и C3a, как известно, могут вызвать дегрануляцию тучных клеток.

У некоторых больных образуется значительное количество IgE-антител к пенициллину, который способен сорбироваться на эритроцитах. В этой ситуации при введении больших доз пенициллина может развиваться острая гемолитическая анемия.

III тип повреждающих реакций по Джеллу и Кумбсу – образование иммунных комплексов – если развивается, то через 1-3 нед от начала приема лекарства. Проявляется симптомами лихорадки, общей слабости, крапивницы, артралгии. Реакции такого рода бывают на ксеногенные сыворотки, антибиотики из группы β -лактомов, сульфонамиды, стрептомицин, тиоурацил, гидантоин, аминосалициловую кислоту.

Органоспецифическая манифестация неблагоприятных реакций на медикаменты.

Кожа. Наиболее частые проявления на коже реакции организма на медикаменты типа β -лактамов, сульфонамидов, антиконвульсантов выглядят как макулопапулезная сыпь, эритематоз или кореподобная сыпь. Но бывают и более травматичные проявления: *erythema multiforme*, эксфолиативный дерматит, везикулярная (в том числе крупноволдырная) сыпь; фотосенсибилизация. Зуд и крапивница с ангиоэдемой нередко развиваются не по иммунологическим механизмам, а в результате прямой дегрануляции тучных клеток под действием медикамента (аспирин, нестероидные противовоспалительные).

Редко вслед за *erythema multiforme* патологический процесс в коже прогрессирует в сторону генерализации, в него вовлекаются слизистые оболочки – развивается фебрильный слизисто-кожный (*multisystemic*) синдром, называемый синдромом Стивенса-Джонса (Stevens-Johnson), кроме значительно выраженной *erythema multiforme* на коже и слизистых оболочках, развиваются лихорадка и явления общей интоксикации. В наиболее тяжелых случаях, которые названы синдромом Лайела (Lyell),

патологический процесс охватывает кожный покров тотально, слизистые оболочки глаз, гениталий, развивается эпидермальный некролиз, эпидермис отслаивается и сбрасывается, на туловище появляются многочисленные кровоизлияния. В случае присоединения инфекции данное заболевание может привести к летальному исходу. В среднем при синдроме Лайела летальность составляет до 35%. Чаще других указанные проявления вызывают сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол, барбитураты, фенитоин, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства. Иммунопатогенез мало изучен. Как правило, описанные клинические симптомы развиваются через 1-3 нед от начала приема препарата. В биопсийном материале из очагов поражения кожи находят в повышенном количестве CD8+ Т-лимфоциты.

ЧАСТЬ 6. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНИТЕТ

В настоящее время ни у кого не возникает сомнения в том, что иммунной системе принадлежит решающая роль в борьбе с раком. Установлено, что существуют антигены, ассоциированные с определенным видом опухоли, а также взаимосвязи между ее развитием и дисфункцией иммунной системы. Значительной проблемой является выяснение этих взаимосвязей, многообразие которых обусловлено компетенцией иммунной системы и генотипом индивидуума, с одной стороны, а с другой — особенностями опухолевого роста.

На основании иммуногенности опухолей было постулировано, что иммунная система организма обладает функциональной способностью распознавать и элиминировать злокачественные и антигеннесущие опухолевые клетки. В соответствии с теорией иммунологического надзора («immunosurveillance») опухоль возникает только в случае нарушения функции иммунной системы, например, при старении или иммунодефицитных состояниях. Для опухолей вирусной природы эта теория достаточно состоятельна.

У человека связь с вирусами установлена для немногих типов злокачественных новообразований, но среди них рак печени и шейки матки — распространенные причины смерти на всем земном шаре. Мишенями для распознавания при иммунном ответе на опухоль могут служить не только вирусные антигены, но и так называемые опухолеассоциированные антигены — компоненты опухолевых клеток, измененные (по структуре или экспрессии) относительно нормальных клеток организма. Получены многочисленные данные о генетических изменениях — мутациях, амплификации генов, хромосомных делениях и транслокациях, происходящих в клетках большинства (если

не всех) опухолей. Некоторые из этих генетических аберраций приводят к экспрессии измененных молекул в опухолевых клетках, другие – к сверхэкспрессии нормальных молекул. Подобные изменения могут быть выявлены либо путем определения иммунного ответа хозяина, либо экспериментально – путем иммунизации животных других биологических видов материалом опухоли. Резистентность пересаженной опухоли, опосредованная, как впоследствии было установлено, клетками иммунной системы, направлена на опухолеассоциированные трансплантационные антигены двух типов. Антигены первого типа (Т-, от англ. Tumor антигены) – общие для многих опухолей, для различного типового происхождения. Антигены второго типа специфичны для каждой отдельной опухоли – это опухолеспецифические трансплантационные антигены. Возможна одновременная экспрессия специфических и Т-антигенов.

Т-антигены обнаруживаются на клетках опухолей, индуцированных вирусами, например, мелким ДНК-содержащим вирусом полиомы и вирусом SV40 (эти два вируса способны вызывать опухоли у экспериментальных животных) и вирусами папилломы (они ассоциированы с раком шейки матки человека). Данные вирусы кодируют Т-антигены, свойственные и другим вирусам той же группы. Эти антигены представляют собой ядерные белки, играющие определенную роль в поддержании трансформированного состояния.

Таблица 16

Вирусы и опухоли человека

Опухоль	Вирус
Рак печени	Гепатит В
Рак шейки матки	Вирус папилломы человека (ВПЧ16, 18 и других типов)
Лимфома Беркитта и другие лимфомы при иммуносупрессии	ВЭБ
Рак носоглотки	ВЭБ
Т-клеточный лейкоз взрослых	Вирус I типа лейкоза Т-клеток человека (HTLV-1)

Обнаружен вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1). Эти вирусы выходят из инфицированных клеток путем отпочковывания от их клеточной мембраны, приобретая при этом оболочку; в мембране инфицированных ими клеток выявляется гликопротеин вирусной оболочки. Общие антигены ДНК-, как и РНК –содержащих онкогенных вирусов вызывают сильный гуморальный и клеточный ответ, способный обеспечить защиту против опухоли.

При использовании сыворотки крови от больных с опухолями или моноклональных антител, полученных к опухолевым клеткам от таких больных, обычно выявляются антигены, широко представленные на поверхности или чаще внутри как опухолевых, так и нормальных клеток. Соответствующие антитела большей частью принадлежат к классу IgM и, следовательно, обладают низкой аффинностью. Аналогичные моноклональные антитела могут быть получены с использованием иммортализованных В-клеток от здоровых индивидов. Такие антитела выявляют аутоантигены, и роль их в иммунном ответе организма на опухоль (если он существует) неясна.

Накоплен огромный материал, посвященный анализу причин несостоятельности иммунной системы в отношении успешно развивающихся опухолей. Оказалось, что опухолевые клетки располагают множественными механизмами защиты от иммунных факторов. Рассмотрим наиболее твердо установленные и важные из них.

Основная группа защитных приспособлений связана с затруднением распознавания опухолевых антигенов.

Опухолевые клетки слабо экспрессируют или не экспрессируют совсем молекулы МНС I класса, необходимые для распознавания антигенных пептидов цитотоксическими CD8+ -Т-клетками. Однако утрата мембранных молекул I класса делает опухолевые клетки чувствительными к атаке NK- клеток. Оптимальным для опухолевых клеток является промежуточное «решение»: утрата молекул МНС I класса только некоторых типов (например, HLA-A, наиболее часто используемых для презентации опухолевого антигенного пептида) при сохранности

других типов этих молекул (в том числе неполиморфных, практически не презентующих антиген, но защищающих опухолевые клетки от естественных киллеров). Например, утрата только одного типа молекул 1 класса описана при раке толстой кишки.

Опухоли не экспрессируют молекулы CD80 и CD86 (B-7 и B-7-2), распознаваемые корцептором CD28. Без сигнала, поступающего с корцептора, вместо активации развивается анаргия Т-клетки.

В случае, если опухолевый антиген индуцирует образование антител, последние не только повреждают опухолевые клетки, а защищают их от действия иммунных Т-лимфоцитов. Этот феномен был описан еще в 50-е годы и назван феноменом усиления (enhancing) опухолевого роста. Непонятно, почему антитела, в частности, относящиеся к изотипам IgG1 и IgG2 не опсонизируют клетки-мишени, способствуя их фагоцитозу или киллингу НК-клетками. Причину же защитного действия антител, как прежде, связывают с защитой клеток от действия киллеров.

Антигены, ассоциированные с опухолями.

Первые доказательства существования антигена, связанного с опухолью, подкрепленные его выделением и характеристикой, были получены в начале 60-х годов Г.И. Абелевым на мышах и затем Ю.С. Татариновым на человеке.

Эти авторы установили, что в сыворотке крови носителей первичного рака печени появляется α -фетопротейн — эмбриональный эквивалент сывороточного альбумина. Определение α -фетопротейна стало диагностическим тестом, обладающим высокой информативностью при этой форме рака. Позже были описаны и другие маркерные онкоантигены, среди которых особенно известны ракоэмбриональный антиген, накапливающийся в сыворотке крови больных раком толстой кишки и некоторых других локализаций, а также хронический гонадотропин (гормон, в норме продуцируемый в плаценте), выработка которого наблюдается при хориокарциноме, семиноме и ряде опухолей, происходящих из эмбриональных тканей. Подавляющее большинство этих антигенов секретируется опухолевыми клетками

и представляет собой результат экспрессии генов, которые в норме «работают» в эмбриональном периоде.

Мембранные антигены опухолевых клеток представляют главный интерес в аспекте иммунологии опухолевого роста. Такие антигены, обозначенные как опухолеспецифические трансплантационные антигены (ТСЕФ – от англ. Tumour-specific transplantation antigen), были обнаружены и охарактеризованы, а недавно были клонированы гены для многих из этих антигенов. Отнюдь не все опухоли содержат маркерные антигены. Наиболее полно изучены антигены клеток меланомы человека.

6.1. Возрастные особенности иммунной системы у детей и пожилых людей

Несмотря на то, что иммунная система разнообразна у каждого из нас, ее структура и принципы действия совершенно одинаковы. Развивается и функционирует она вместе с организмом человека с момента зачатия и практически до дня его смерти. У младенца, молодого человека и глубокого старика иммунная система развита по-своему и работает для разных целей.

В жизни человека имеется несколько критических этапов в развитии способности иммунной системы осуществлять защиту организма от чужеродных клеток и веществ. Эти этапы связаны с возрастными изменениями, во время которых иммунная система ведет себя непредсказуемо, когда внедрение антигена в организм вызывает неправильную парадоксальную реакцию. Это выражается в том, что иммунный ответ может оказаться либо недостаточным для отражения агрессии чужеродного агента, либо чрезмерным, приводящим к аллергическим реакциям разного вида.

Известно, что тимус достигает пика своей деятельности и размера к моменту полового созревания, а ближе к сорока годам постепенно превращается в жировую ткань. В связи с этим, инволюция (атрофия органов и тканей, например при старении) тимуса вызывает ухудшение работоспособности иммунной си-

стемы. При этом наблюдается снижение деятельности хелперных Т-клеток, а это означает, что организм с большим трудом справляется с инфекционными заболеваниями. При этом риск аутоиммунных заболеваний резко возрастает.

Тимус молодого организма старательно вырабатывает депрессанты (супрессоры), понижающие активность ИС, чтобы она «не переусердствовала» с защитой организма. А вот чем организм взрослее – тем больше производится клеток киллеров и хелперов: при старении организма, стареют и ослабляются клетки-защитки и клетки-убийцы, и для поддержания нормального функционирования всей системы становится необходимо их большее количество. Это основные возрастные особенности иммунной системы.

6.2. Возрастные особенности иммунитета у детей

Развитие иммунной системы организма продолжается на протяжении всего периода детства. В процессе развития иммунной системы ребенка выделяют «критические» периоды, т.е. периоды максимального риска развития инфекционных заболеваний, связанных с недостаточностью функций иммунной системы.

Первым периодом повышенного риска является первый месяц после рождения. Ребенок рождается практически «стерильным». Микрофлора матери для него не представляет опасности благодаря пассивному иммунитету, который состоит из защитных антител матери, полученных ребенком через плаценту во время внутриутробного развития и с молоком при грудном вскармливании. Микробы, которые имеются в роддоме, представляют потенциальную опасность для новорожденного, так как возможностей противостоять им у него мало. Собственные антитела его организм (иммунная система) еще не вырабатывает, фагоциты недостаточно активны и т. д. Поэтому все предметы, которые соприкасаются с новорожденным ребенком, должны быть практически стерильными. Если ребенок родился здоровым, то он не должен длительно задерживаться в родильном

доме или отделении. Дома новорожденного буквально атакует микрофлора членов семьи и бытовых предметов. На адаптацию к ней ребенку требуется не меньше месяца. Однако уже к концу первой недели жизни в его крови резко увеличивается количество лимфоцитов.

Второй период ослабления защитных сил приходится на 3-6-й месяцы жизни ребенка. Это связано с тем, что к этому периоду запас материнских антител, полученных через плаценту, заканчивается. Из-за этого повышается восприимчивость организма к вирусам гриппа, простуды и возбудителем детских инфекций, которые в этом возрасте протекают нетипично и не дают стойкого иммунитета. Ребенку в этот период нежелательно контактировать с детьми, которые посещают детский сад и школу. Очень важно длительное естественное кормление, так как через грудное молоко отчасти восполняется недостаток антител, способных защитить его от инфекций и уберечь от развития пищевой аллергии, которая чаще всего появляется в эти месяцы.

Третий период приходится на 2-й год жизни, когда расширяется круг контактов ребенка с окружающей средой, а местный иммунитет слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем еще не функционирует в полную силу, из-за чего существует риск повторных вирусных и бактериальных инфекций. Избегать их помогают закаливание, прогулки на свежем воздухе, правильное питание. В этом возрасте необходимо избегать посещения с ребенком людных мест.

Четвертым периодом являются 4-6-й годы жизни малыша. Это так называемый дошкольный период, когда ребенок посещает детский сад, в котором происходят постоянные контакты с детьми. В этом возрасте часто развивается хронический тонзиллит, увеличиваются аденоиды, бывают частые респираторные инфекции, появляется склонность к аллергическим реакциям.

Пятым периодом является подростковый возраст, начинающийся в 12–13 лет у девочек и в 14–15 лет у мальчиков. Это время очень бурного роста и развития организма, за которым не успевают органы иммунной системы. «Всплеск» половых

гормонов снижает активность Т-лимфоцитов и ведет к повышенной выработке антител В-лимфоцитами. Это приводит к активизации воспалительных, хронических и аутоиммунных заболеваний. В то же время в этот период происходит облегчение течения аллергических заболеваний, вплоть до их полного исчезновения. Необходима санация всех очагов хронической инфекции (кариозных зубов, аденоидов, больных миндалин и т. д.). Также важным является правильное, сбалансированное по всем параметрам питание. Во все периоды роста и развития ребенка количество лекарственных средств, применяемых для лечения различных заболеваний, должно быть минимальным. Одним из методов, укрепляющих иммунную систему и предупреждающих некоторые заболевания, является вакцинация.

Возрастные особенности иммунитета у пожилых людей

В процессе старения организма иммунологические реактивность снижается, происходит уменьшение массы лимфоидной ткани. Снижается активность иммунных реакций клеточного и гуморального типа, наблюдаются снижение уровня нормальных антител в крови. При рождении содержание этих антител низкое, затем оно быстро увеличивается в 20 раз и достигает максимума в возрасте 5-10 лет, а затем медленно снижается, приближаясь в 80 лет к величинам первого года жизни.

Вырабатываемые в старости антитела качественно отличаются, это главным образом антитела класса М. Выработка антител класса IgG и IgA существенно уменьшена, вырабатываемые антитела низкой специфичности, сужается спектр образуемых антител. Клеточно-опосредованный иммунитет с возрастом также уменьшается, хотя и не так выражено, как гуморальный.

Падение клеточного иммунитета проявляется в снижении трансплантационного иммунитета. С возрастом уменьшается ответ лимфоцитов на активацию митагенами.

У людей старческого возраста часть лимфоцитов блокируется на разных этапах клеточного цикла, чаще всего это происходит при переходе из пресинаптической фазы в фазу синтеза. С этим связано замедление деления клеток, а также увеличения максимальной продолжительности клеточного цикла. У лиц мо-

лодого возраста продолжительность клеточного цикла составляет 15 часов, а у людей старческого возраста - 25 часов.

Содержание Т-лимфоцитов в старческом возрасте снижается по сравнению со зрелым возрастом. При этом наблюдается относительное увеличение числа В-лимфоцитов. Абсолютное количество нулевых клеток остается постоянным. Изменяется соотношение между В-лимфоцитами, и различными классами иммуноглобулинов. Число клеток, несущих на поверхности иммуноглобулин М с возрастом уменьшается.

Снижается и фагоцитарная функция нейтрофилов. Хотя их общее число при старении не изменяется, функциональная способность существенно уменьшается. При этом нарушаются окислительно-восстановительные процессы в фагоцитирующих клетках. Нарушается активность миелопероксидазной системы, которая играет важную роль в бактерицидном эффекте.

Уменьшается активность лизоцима и общая бактерицидность сыворотки крови. Снижается выработка интерферона, менее выражена воспалительная реакция организма.

С возрастом учащаются аутоиммунные реакции. При этом нельзя обнаружить связь аутоиммунных реакций с существующей патологией. Не редко аутоиммунные реакции выявляются у практически здоровых людей. Аутоиммунные реакции с возрастом становятся более интенсивными, чаще регистрируются наличие антител сразу к нескольким антигенам.

Увеличение с возрастом аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа обнаружено к широкому кругу антигенов собственного организма. Это и к ДНК, к внутреннему фактору слизистой оболочки желудка, клеточным ядрам, к митохондриям, клеточным мембранам, к лимфоцитам, эритроцитам, клеткам слизистых оболочек, к поджелудочной железе, к печени, сердцу, мозгу.

В возникновении аутоиммунных реакций определенную роль может играть вирусная инфекция, однако участие экзогенных микробных антигенов в проявлении аутоиммунной реакции не обязательно. При старении организма хуже воспроизводится иммунологическая толерантность. Выработка иммуноглобули-

на Е с возрастом уменьшается, проявление аллергических реакций при старении смягчается, поэтому контакт с антигеном может проходить благополучно у лиц, у которых ранее была аллергическая реакция.

Человеческий организм, приближаясь к возрасту 50-ти лет и старше, начинает плохо переносить вакцинации и различные заболевания, которые ранее попросту не замечались им. Возрастные особенности иммунной системы при старении характеризуются уменьшением синтеза Т-лимфоцитов и повышенной выработке В-лимфоцитов, при которых организм утрачивает способность к производству антител.

Теперь мы можем понять, какие особенности иммунной системы заставляют менять свои функции с возрастом. Четко видно, что у детей ИС не развилась в достаточной степени, чтобы успешно бороться с заболеваниями. К старости, она наоборот, сама снижает свою активность. И, если следовать этому выводу, то становится понятно, почему врожденный иммунодефицит проявляется у молодых людей, а к старости возникают приобретенные иммунодефициты.

ЧАСТЬ 7. ОСНОВЫ ИММУНОТЕРАПИИ И ИММУНОПРОФИ- ЛАКТИКА

Иммуноterapia проводится с целью исправления нарушенных механизмов иммунитета и лечения возникших заболеваний, в отличие от иммунопрофилактики, которая, как правило, проводится здоровым людям на фоне нормальных показателей иммунитета с целью предупреждения заболеваний. Иммуноterapia может быть специфической и неспецифической, заместительной, стимулирующей и супрессирующей. Стимулирующая терапия рассчитана прежде всего на создание активного иммунитета. Средства для создания пассивного иммунитета применяются преимущественно в острой фазе заболевания в качестве срочной помощи больному и в качестве заместительной терапии.

Иммуноterapia применяется в разных областях медицины: инфектологии, хирургии, гематологии, онкологии, нефрологии, урологии, неонатологии и др. В каждой из этих областей существуют свои особенности в проведении иммунотропного лечения.

Иммуноterapia применяется для лечения:

- инфекционных и паразитарных болезней;
- врожденной и приобретенной иммунологической недостаточности;
- онкологических и лимфопролиферативных заболеваний;
- аутоиммунных и аллергических болезней;
- кризов отторжения пересаженных органов и тканей.

Хронические инфекционные заболевания, как правило, сопровождаются иммунологической недостаточностью. Выяснить, что является первичным (инфекция или недостаточность иммунной системы) иногда не представляется возможным. Во многих случаях правильно проведенная антибиотикотерапия

приводит к исчезновению самой инфекционной болезни и иммунологической недостаточности.

Иммунотерапия наиболее часто применяется при:

- острых и хронических инфекциях;
- бактерионосительстве и персистенции вирусов;
- инфекционной аллергии;
- аутоиммунных заболеваниях инфекционного происхождения;
- травмах, оперативном вмешательстве, которые нередко приводят к инфекционным осложнениям.

Медицинская практика располагает большим ассортиментом иммуностропных препаратов, которые разделены на две группы: эндогенные (естественные), присущие самому организму (анти-тела, цитокины, естественные интерфероны и др.), и экзогенные, полученные из экзогенного материала (вакцины, синтетические препараты и др.).

Основные средства иммунотерапии следующие:

- вакцины, микробные, синтетические и другие иммуномодуляторы;
- препараты нормального иммуноглобулина, специфических иммуноглобулинов и сывороток;
- цитокины, лейкоцитарные экстракты, естественные и синтетические пептиды;
- клеточные технологии (экстракорпоральная иммунотерапия, введение стволовых клеток и др.);
- средства генно-инженерной технологии;
- трансплантация тимуса и костного мозга;
- нетрадиционные способы иммунотерапии.

К показателям эффективности иммунотерапии инфекционных заболеваний относятся:

- улучшение клинической картины болезни;
- инактивация и элиминация патогенных микроорганизмов;
- снижение дозы и длительности этиотропного лечения;
- сокращение числа рецидивов и длительности заболевания в целом;
- снижение летальности и предотвращение формирования устойчивых хронических форм заболевания;

– исчезновение или уменьшение иммунологической недостаточности.

Иммунная система является высокоразвитой, многоярусной и высокоспециализированной системой. Она имеет несколько уровней, на которых осуществляется регуляция иммунного ответа: молекулярный, клеточный, органный, системный. К системным иммуностропным препаратам относятся препараты тимуса и костного мозга, которые обеспечивают созревание и дифференцировку клеток иммунной системы, что, естественно, влияет на все уровни регуляции иммунного ответа. У каждого иммуностимулятора и иммунодепрессанта могут быть свои механизмы воздействия на иммунную систему, влияющие на разные стадии и разные звенья иммунного ответа.

Для лечебных целей в практическом здравоохранении имеются, но применяются достаточно редко классические вакцины (БЦЖ, бруцеллезная, гонококковая вакцины и др.). Кроме того, на рынке появилось огромное количество лечебных иммуномодуляторов, состоящих из условно-патогенных микроорганизмов или их лизатов (ВП-4, ИРС-19, бронхомунал, имудон, солкоуровак и др.). Такие препараты содержат антигены из многочисленных штаммов и имеют самые разнообразные лекарственные формы (таблетки, капсулы, аэрозоль, мази, свечи и др.). Разработаны препараты из антител к цитокинам и клеточным рецепторам для цитокинов, эндогенные иммунорегуляторные пептиды (препараты тимуса, костного мозга и др.) и синтетические иммунорегуляторы (полиоксидоний, ликопид, имунофан и др.).

В области создания пассивного иммунитета по-прежнему широко применяются нормальные, специфические иммуноглобулины и иммунные сыворотки. Вместе с тем разрабатываются и внедряются в практику новые препараты: моноклональные, гуманизированные, химерные антитела, рекомбинантные и мутантные цитокины.

Тактика проведения иммунотерапии, особенно неспецифической, превратилась в острейшую проблему. Почти на каждом научном форуме и в научной печати идут дискуссии о целесообразности, средствах и путях использования такой терапии.

Практическому врачу трудно ориентироваться в океане предлагаемых иммуномодуляторов. Сегодня любая пищевая добавка рекламируется как универсальный лечебный иммуностимулятор, как панацея от всех иммунологических нарушений.

Применение конкретных средств иммунотерапии должно быть хорошо обосновано. Неправильный выбор препарата или схемы его применения могут привести к нежелательным эффектам. Например, длительное использование сильного иммуностимулятора может не дать желаемый результат, а наоборот, может сопровождаться появлением аллергии или аутоиммунной патологии, а длительное применение депрессантов — чрезмерным ослаблением иммунитета и появлением или обострением инфекционных заболеваний.

Крайне важно, чтобы каждый препарат, оказывающий иммунотропное действие, прошел государственные контролируемые испытания при конкретных видах патологии, указанных в инструкции по его применению. Для выбора наиболее безопасных и эффективных препаратов следует проводить испытания по сравнительному изучению иммуномодуляторов, имеющих сходные или разные механизмы действия на иммунную систему.

Необходимо строго регламентировать применение иммунотропных препаратов. Еще раз следует подчеркнуть, что правильно проведенные антибиотикотерапия и дезинтоксикация организма приводят к усилению функций иммунной системы и выздоровлению без применения каких-либо сильнодействующих иммуномодулирующих средств.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного или пассивного иммунитета к возбудителю инфекционной болезни, или его антигену с целью предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма. Действующим началом в иммунобиологических препаратах (ИБП) являются или антигены, полученные тем или иным способом, или антитела, или микробные клетки, или биологически активные вещества.

В настоящее время выделяют 5 групп иммунобиологических препаратов:

1 группа – ИБП, получаемые из живых или убитых микробов (бактерий, вирусов, грибов). К ним относятся живые и инактивированные вакцины, анатоксины, бактериофаги, пробиотики;

2 группа – ИБП на основе специфических антител. К ним относятся иммуноглобулины, иммунные сыворотки, иммунотоксины, антитела-ферменты (абзимы).

3 группа – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов (адьюванты, некоторые антибиотики, антиметаболиты, гормоны, интерлейкины, интерфероны, пептиды тимуса, миелопептиды).

4 группа – адаптогены-сложные химические вещества растительного, животного или иного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности (экстракты женьшеня, элеутерококка и других растений).

5 группа – диагностические препараты и системы для специфической и неспецифической диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний, с помощью которых можно обнаружить антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, чужеродные клетки.

Термин «вакцина» произошел от французского *vaccina* – корова. Вакцины используют, в основном, для активной специфической профилактики, а иногда для лечения инфекционных болезней.

Вакцинация – самый эффективный метод защиты против инфекционных заболеваний, известный в настоящее время. Основным принципом вакцинации является то, что пациенту вводится ослабленный или убитый болезнетворный агент для стимуляции выработки антител, необходимых для борьбы с возбудителем заболевания. Прививки с успехом применяются для борьбы с вирусами краснухи, кори, эпидемического паротита, гепатита В, полиомиелита, ротавирусной инфекции, гриппа, и бактериями возбудителями туберкулеза, дифтерии, коклюша, столбняка.

Суть вакцинации состоит в создании или усилении искусственного иммунитета. Существует понятие «коллективного» иммунитета. Чем больше людей имеют иммунитет к болезни,

тем меньше вероятность у неиммунизированных заболеть и меньше риск возникновения эпидемии (т. е. при помощи вакцинации создается так называемая иммунная прослойка населения). Вакцинация бывает как однократной (от кори, паротита), так и многократной (от полиомиелита, АКДС). Кратность показывает то, сколько раз необходимо ввести в организм вакцину для образования иммунитета.

Ревакцинация – это мероприятие, направленное на поддержание иммунитета, который создан предыдущими вакцинациями. Обычно проводится через несколько лет после вакцинации. При возникновении очаговой вспышки какого-либо инфекционного заболевания для предотвращения эпидемии проводится массовая вакцинация. Она представляет собой одномоментную начальную вакцинацию, используемую для быстрого прерывания цепи передачи инфекции. Примером такой вакцинации может служить массовый охват прививками перед надвигающейся эпидемией гриппа. Но у вакцинации есть и недостатки. Она проводится только против определенных штаммов, возможна неэффективность вследствие мутации вирусов.

Вакцины бывают различных видов:

- 1) живые вакцины, содержащие ослабленный живой микроорганизм;
- 2) инактивированные («убитые») вакцины;
- 3) химические вакцины. Они содержат компоненты клеточной стенки или других частей возбудителя;
- 4) анатоксины (содержат неактивный токсин, продуцированный бактериями);
- 5) комбинированные вакцины (содержащие несколько компонентов).

Для вакцинопрофилактики в настоящее время применяется примерно 40 вакцин, половина из которых – живые. Показаниями к вакцинации являются наличие или угроза распространения инфекционных заболеваний, а также возникновение эпидемий среди населения. Общими противопоказаниями к вакцинации являются:

- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания;**
- Аллергические состояния;**

- Заболевания ЦНС;
- Хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек);
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- Выраженные иммунодефициты;
- Наличие злокачественных новообразований.

Поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры, местных проявлений (гиперемия, отек на месте инъекции). В каждой стране, в том числе и в Узбекистане, действует календарь прививок. В календаре указывается какими вакцинами и по какой временной схеме должен быть привит каждый человек в детском возрасте и во взрослом периоде (таб 0). Так, в детском возрасте (до 10 лет) каждый человек должен быть привит против туберкулеза, кори, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В, а в эндемичных районах – по особо опасным заболеваниям и против этих инфекций.

В вакцинопрофилактике применяется несколько способов введения вакцин, позволяющие в короткие сроки вакцинировать большое число людей. К ним относятся безыгольная инъекция, пероральный и аэрозольный способы введения вакцин.

Бактериофаги созданы на основе вирусов, поражающих бактерии. Находят применение в диагностике, профилактике и терапии многих бактериальных инфекций (брюшной тиф, дизентерия, холера).

Пробиотики содержат культуру живых непатогенных бактерий-представителей нормальной микрофлоры кишечника человека и предназначены для коррекции, т.е. нормализации, качественного и количественного состава микрофлоры человека в случае их нарушения, т.е. при дисбактериозах. Пробиотики применяют как с профилактической, так и лечебной целью при дисбактериозах различной этиологии. К наиболее распространенным пробиотикам относятся «Колибактерин», «Бифидумбактерин», «Лактобактерин», «Бификол», «Субтилин», в состав которых входят соответственно кишечная палочка, бифидобактерии, лактобактерии, споры.

В настоящее время широкое применение нашли пробиотики в виде молочнокислых продуктов: «Био-кефир», кефир «Бифидокс». Учитывая, что пробиотики содержат живые микробные клетки, они должны храниться в щадящих условиях. Пробиотики назначают перорально длительными курсами (от 1 до 6 месяцев) по 2-3 раза в день в сочетании с др. методами лечения.

ИБП на основе антител:

- Иммунные сыворотки;
- Иммуноглобулины;
- Моноклональные антитела;
- Иммунотоксины, иммуноадгезины;
- Абзимы (антитела-ферменты)

Иммунные сыворотки получают путем гипериммунизации (т.е. многократной интенсивной иммунизации) животных (чаще всего лошади, ослы, иногда кролики) специфическим антигеном. Иммунные сыворотки, полученные от животных содержат чужеродные для человека сывороточные белки, например альбумины. Из этих сывороток выделяют и подвергают очистке и концентрированию специфические белки – иммуноглобулины. Иммунные сыворотки и иммуноглобулины применяют с лечебной и профилактической целью. Активность иммунных сывороток и иммуноглобулинов выражают в антитоксических единицах (АЕ) или в международных антитоксических единицах (МЕ).

С лечебной целью сывороточные препараты вводят как можно раньше внутримышечно (иногда внутривенно) в больших дозах. Профилактические дозы сывороточных препаратов значительно меньше лечебных, вводят внутримышечно лицам, имевшим контакт с больным или иным источником инфекции для создания пассивного иммунитета. При введении сывороточных препаратов иммунитет наступает через несколько часов и сохраняется 2-3 недели после введения сывороточных препаратов. После введения сывороточных препаратов возможны осложнения в виде анафилактического шока и сывороточной болезни. Поэтому перед введением препаратов ставят аллергическую пробу на чувствительность к ним пациента и вводят их по Безредке.

ЧАСТЬ 8. ОЦЕНКА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Одна из первоочередных задач современной иммунологии – это оценка функционирования иммунной системы в норме и при заболеваниях человека. Сложность этой проблемы обусловлена достаточно сложной, многокомпонентной организацией иммунной системы, разнообразием её структур на клеточном и молекулярном уровне, зависимостью от регуляторных сигналов со стороны нервной, эндокринной, кровеносной и многих других систем организма. Тем не менее, необходимость оценивать иммунную систему — современная реальность.

К сожалению, в настоящее время не придумали единого теста для оценки иммунной системы в целом.

Современный взгляд на оценку иммунной системы начал формироваться с начала 70-х годов XX века, когда стало ясным, что в этой системе существуют клеточное и гуморальное звенья. Основы такого представления об иммунной системе человека были заложены в учении о первичных иммунодефицитах.

Первичные иммунодефициты – это генетически обусловленные заболевания, связанные с тем, что у больного не вырабатываются те или иные компоненты иммунной системы. Оценивая изменения в лабораторных анализах и сравнивая их с клинической картиной заболевания, делали заключение о функции нарушенных звеньев иммунной системы.

В дальнейшем стали появляться тесты для оценки как количественных, так и качественных характеристик параметров иммунной системы на клеточном, молекулярном и позже на генном уровне.

На сегодняшний день в иммунологии огромное значение придают лабораторным исследованиям, и в первую очередь оценке такого состояния, как иммунный статус.

Иммунный статус - комплекс количественных и функциональных показателей, отражающих конкретное состояние иммунной системы, определяемое с помощью стандартных общепринятых тестов.

Кроме того, выделяют понятие «иммунодиагностика».

Иммунодиагностика - проведение лабораторного и клинического исследований, которые помогают выявить конкретные нарушения в иммунной системе, позволяющие:

1) выявить нарушенное звено в стройной системе функционирования иммунной системы;

2) провести анализ этиологии, патогенеза, прогноза заболевания;

3) выбрать средство иммунокоррекции;

4) провести оценку эффективности проводимой иммунокорректирующей терапии.

В настоящее время выделяют иммунодиагностические методы 1-го и 2-го уровня. Их основные отличительные характеристики представлены в таблице 17.

Таблица 17

Отличительные особенности иммунодиагностических тестов 1 и 2 уровня.

Тесты 1-го уровня	Тесты 2-го уровня
Ориентировочные	Аналитические
Методики доступны	Методики трудоемкие
Получение результата в течении нескольких суток	Получение результата в течении суток, недель.
Информативны	Высокая информативность
Возможно проведение в гематологических и биохимических лабораториях	Возможно проведение только в специализированных лабораториях

Суть двухуровневого принципа сводится к следующему. На первом этапе выявляют более общие («грубые») дефекты клеточного и гуморального звена адаптивного (суб- 5 популяции лимфоцитов, изотипы иммуноглобулинов и др.) и врожденного иммунитета (активность фагоцитов и компонентов компонента). Для этого используют простые, но довольно точные (так называемые ориентирующие) тесты.

Иммунодиагностические методы 1-го уровня

Иммунодиагностические методы 1-го уровня включают в себя определение:

1) относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови (общепринятый анализ крови клинический);

2) относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, НКклеток с использованием моноклональных антител против CD3-, CD 19- (или CD 20-, CD 72)- и CD16-CD56- маркеров соответственно;

3) субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов (CD3,CD4) и Т-киллеров (CD3,CD8) и их соотношения (CD4/CD8);

4) концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA);

5) фагоцитарной активности лейкоцитов, выработки активных форм кислорода;

6) активности комплемента;

7) возможен анализ других показателей (например, цитокинов). Минимальный набор тестов должны выполнять все лаборатории и центры клинической иммунологии, входящие в систему иммунологической службы республики Узбекистан.

Ниже дана общая характеристика изменений в иммунодиагностических методах 1 уровня.

Изменение количества лейкоцитов.

Повышение числа лейкоцитов может происходить при остром инфекционном процессе, воспалении, при лейкозах

Снижение числа лейкоцитов является лабораторным критерием иммунодефицитного состояния, чаще всего транзиторного (временного), возникшего в результате перенесенной острой инфекции, терапии антибиотиками, интерферонами.

Напомним, что в норме абсолютное число лейкоцитов в крови у взрослого человека составляет: $4.0-9.0 \times 10^3$ в 1 мл

Изменение количества лимфоцитов. У взрослого человека, в норме относительное число лимфоцитов: 19-37%, абсолютное число лимфоцитов $1.2-2.5 \times 10^3$ в 1 мл.

Лимфопения относительная или абсолютная – это снижение относительного или абсолютного числа лимфоцитов. Так как лимфоциты являются частью лейкоцитов, то относительная лимфопения иногда компенсируется за счет увеличения общего числа лейкоцитов, а абсолютная лимфопения может быть следствием лейкопении. При нормальном количестве лейкоцитов относительная лимфопения соответствует абсолютной.

Причины стойкой лимфопении:

- хронические инфекционные, преимущественно вирусные, заболевания (в том числе ВИЧ-инфекция);
- состояние после химиотерапии или рентгеновского облучения;
- состояние после длительного лечения антибиотиками;
- при аплазии костного мозга;
- состояние хронического стресса;
- наркомания и/или алкоголизм.

Лимфопения является одной из характерных черт иммунодефицитного состояния.

Лимфоцитоз относительный или абсолютный - повышение относительного или абсолютного числа лимфоцитов.

При нормальном количестве лейкоцитов относительный лимфоцитоз соответствует абсолютному.

Причины лимфоцитоза:

- хронический инфекционный процесс, вызванный бактериями или простейшими;
- аутоиммунные и аллергические заболевания;
- лимфопролиферативные заболевания.

В странах с жарким летом (Узбекистан в том числе), в лете время наблюдается снижение лейкоцитов и рост лимфоцитов в относительных и абсолютных значениях.

Изменение количества Т-лимфоцитов (CD3-) У взрослого человека в норме относительное число Т-лимфоцитов: 55-80%, абсолютное число лимфоцитов 950-1800 в 1 мл.

Относительное число Т-клеток может быть как сниженным, так и повышенным. Повышение относительного числа Т-клеток чаще отмечается при резко поляризованном Th1 типе иммунного ответа на вирусный антиген.

Снижение относительного числа Т-клеток бывает как при иммунодефицитном состоянии, так и при резком увеличении доли В-лимфоцитов при Th2 типе ответа.

Увеличение абсолютного числа Т-клеток может быть связано с лимфоцитозом (при нормальном относительном числе Т-лимфоцитов), а также с увеличением относительного числа Т-лимфоцитов при резко поляризованном Th1 ответе.

Снижение абсолютного числа Т-клеток может быть вызвано лимфопенией, кроме этого, может быть при наличии Тклеточного иммунодефицита.

Изменение количества Т-лимфоцитов хелперов (CD4). У взрослого человека в норме относительное число CD4+ Т-лимфоцитов: 31-51%, абсолютное число 570-1100 в 1 мл.

Увеличение относительного числа Т-хелперов может отмечаться при Th2 типе иммунного ответа. Из патологических состояний подобные нарушения наблюдаются при обострении аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Снижение относительного числа Т-хелперов может быть одной из черт Тклеточного иммунодефицита, в том числе и при ВИЧ-инфекции.

Увеличение числа Т-хелперов абсолютное может быть обусловлено:

- лимфоцитозом и большим из-за этого числом клеток в популяции Т- лимфоцитов;
- увеличением числа Т-хелперов при Th2 типе иммунного ответа;
- при аллергическом или, реже, аутоиммунном заболевании.

Снижение абсолютного числа Т-хелперов сопровождается Т-клеточными иммунодефицитами. Например, определенное, сниженное абсолютное количество Т-хелперов характеризует каждую из стадий ВИЧ-инфекции. Изменение количества Т-лимфоцитов киллеров (CD8--). У взрослого человека в норме относительное число CD8 Т-лимфоцитов: 19- 37 %, абсолютное число 450-850 в 1 мл.

Повышение относительного числа Т-киллеров может происходить при инфекции, в момент, когда идет увеличение спец-

ифических цитотоксических клеток. Аналогичные изменения наблюдаются при опухолевом росте, в поствакцинальном периоде, при аллотрансплантации.

Снижение относительного числа Т-киллеров может иметь место при аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Учитывая, что при инфекционной и опухолевой патологии может наблюдаться миграция CD8-лимфоцитов в патологический очаг, в периферической крови может наблюдаться снижение относительного числа Т-киллеров.

Повышение абсолютного числа Т-киллеров может быть связано с лимфоцитозом и увеличением абсолютного числа Т-клеток. Повышение абсолютного числа Т-киллеров может быть связано с увеличением абсолютного числа антиген - специфических цитотоксических клеток - в ходе иммунного ответа на инфекционный, вакцинальный, опухолевый, трансплантационный антигены.

Снижение абсолютного числа Т-киллеров выявляется при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, а также при инфекционных и опухолевых заболеваниях (миграция цитотоксических -лимфоцитов в патологический очаг).

Изменение соотношения CD4/ CD8. В норме иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4/ CD8) = 1-2.0.

Увеличение соотношения CD4/ CD8 может происходить за счет:

- 1) увеличения Т-хелперов (при нормальном количестве Т-киллеров),
- 2) снижения CD8 лимфоцитов;
- 3) увеличения CD4 и снижения CD8 лимфоцитов.

В первом случае это может быть следствием поляризованного Th2 иммунного ответа на алло- или аутоантиген. Во втором случае - отражать миграцию Т-киллеров в патологический очаг при инфекционной патологии, аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

Увеличение соотношения CD4/ CD8 за счет увеличения CD4 и снижения CD8 лимфоцитов обычно выявляется при смешанном Th1/Th2 ответе на алло- или аутоантиген.

Снижение соотношения CD4/ CD8 может происходить за счет:

- 1) увеличения Т-киллеров (при нормальном количестве Т-хелперов) ;
- 2) снижения CD4 лимфоцитов;
- 3) увеличения CD8 и снижения CD4 лимфоцитов.

В первом случае это может быть следствием поляризованного Th1 ответа при вирусной инфекции в тот период, когда нарастает число антигенспецифических цитотоксических Т-клеток.

Снижение CD4 лимфоцитов может происходить по многим причинам, в частности, за счет усиленного апоптоза Т-хелперов. Эти эффекты наблюдаются при ВИЧ-инфекции. Существует представление, что прогрессивное снижение коэффициента CD4/ CD8 коррелирует с прогрессией ВИЧ-инфекции, достигая в терминальной стадии 0,1.

Изменение количества В-лимфоцитов киллеров (CD19--, CD20-, CD72-) У взрослого человека в норме относительное число В-лимфоцитов:

5-19 %, абсолютное число лимфоцитов 100-500 в 1 мл. Увеличение относительного числа В-лимфоцитов может происходить:

- при Th2 иммунном ответе, который характерен для инфекций, вызванных бактериями, простейшими, грибами;
- при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, протекающих по Th2 типу.

Увеличение относительного числа В-лимфоцитов необходимо соотносить с наличием или отсутствием плазматических клеток в клиническом анализе крови и уровнем иммуноглобулинов А,М,Г. Увеличение В-лимфоцитов, появление значительного числа «нулевых» клеток при изучении субпопуляций с использованием стандартного набора моноклональных антител требует исключения гематологического заболевания.

Уменьшение относительного числа В-лимфоцитов может отмечаться в случае:

- первичного В-клеточного иммунодефицита, в частности, болезни Брутона, накопления В-лимфоцитов в органе мишени.

Увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов может быть следствием абсолютного лимфоцитоза, отражать Th2 ответ на антигены.

Уменьшение абсолютного числа В-лимфоцитов может быть результатом лимфопении, наблюдаться в случае активного антителообразования и при первичном В-клеточном иммунодефиците, в частности, болезни Брутона, а также в случае накопления Влимфоцитов в органе мишени.

Изменение количества НК клеток (CD16- CD56-). В норме относительное число НК -лимфоцитов: 6-20 %, абсолютное число лимфоцитов 150-500 в 1 мл. Увеличение относительного числа естественных киллеров может выявляться при вирусных и бактериальных инфекциях, при опухолевом процессе, т.е. во всех случаях массивного поступления антигена, когда, кроме антиген-специфических механизмов элиминации патогена, задействованы антиген-неспецифические. Повышение относительного числа естественных киллеров может также наблюдаться и при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Снижение относительного числа естественных киллеров выявляется при длительно текущей хронической инфекции, при злокачественном росте, в ряде случаев отмечается при аллергических и аутоиммунных заболеваниях (при миграции НК-клеток в патологический очаг).

Увеличение абсолютного числа НК-клеток может быть следствием абсолютного лимфоцитоза. Остальные причины увеличения абсолютного числа НК-клеток идентичны тем, которые вызывают увеличение относительного числа клеток данной субпопуляции.

Уменьшение абсолютного числа НК-клеток может быть результатом лимфопении, выявляться при длительно текущей инфекции, злокачественном росте, миграции клеток в патологический очаг, в том числе при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Изменение содержания компонентов комплемента. Содержание компонентов комплемента в сыворотке:

Clq 100-250 мкг/мл

C3 700-1800 мкг/мл

C3a 0,05-0,15 мкг/мл

C4 200-500 мкг/мл

C1 inh 150-350 мкг/мл

Снижение уровня компонента комплемента C1q наблюдается при болезнях иммунных комплексов, гнойных заболеваниях, включая менингиты, а также при некоторых опухолях.

Стабильное снижение уровня компонента комплемента C3 связывают с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями.

Повышение C3a связано с существованием источников активации комплемента, что, как правило, бывает при инфекционных заболеваниях, болезнях иммунных комплексов, сепсисе, обострении аллергических заболеваний.

Снижение уровня C4 может быть связано с продолжительной активацией комплемента циркулирующими или находящимися в тканях иммунными комплексами. Дефицит C4 встречается при аутоиммунных заболеваниях, например, системной красной волчанке. Увеличение уровня C4 часто наблюдается при болезнях почек, отторжении трансплантата, острых воспалительных процессах, при патологии ЖКТ.

Известны первичный и вторичный дефициты C1-ингибитора, при которых развивается характерный клинический синдром — ангионевротический отек. Определение уровня C1-ингибитора позволяет уточнить диагноз ангионевротического отека.

8.1. Изменение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови

Количественное содержание иммуноглобулинов служит основным показателем состояния гуморального иммунитета, и знание этого параметра необходимо для оценки функциональной полноценности иммунной системы и диагностики патологических нарушений её работы

IgM. Уменьшение концентрации данного иммуноглобулина

отмечается при первичных иммунодефицитах. Повышение при остром воспалительном инфекционном процессе.

IgG. Снижение концентрации данного иммуноглобулина характерно для врожденных иммунодефицитов, а также может наблюдаться при длительно существующих воспалительных процессах (аутоиммунное заболевание). Повышение при инфекционных заболеваниях, чаще бактериальной природы.

IgA. Причины снижения те же, что и для IgG. Повышение, как правило, ассоциируется с острыми воспалительными заболеваниями, связанными с поражением слизистых оболочек, и т.д.;

IgE. Сверхвысокие количества (более 1000 МЕ/мл) этого иммуноглобулина обнаруживают при редком иммунодефиците - гипер-IgE-синдроме. Высокое содержание IgE может быть у больных аллергическими заболеваниями, паразитарными инфекциями.

Таблиц 18

Среднее содержание иммуноглобулинов в разных возрастных группах.

Возрастные группы.	Количество иммуноглобулинов, МЕ/мл					
	IgG		IgA		IgM	
	среднее значение	границы колебаний	среднее значение	границы колебаний	среднее значение	границы колебаний
До 1 года	60	33-109	36	14-80	84	47-154
От 1 года до 3 лет	95	62-143	68	33-143	99	55-180
От 3 до 7 лет	109	70-168	108	58-201	106	64-176
От 7 до 16 лет	111	72-172	160	80-319	103	63-172
От 20 до 35 лет	129	86-195	214	128-359	120	69-206
От 19 до 60 лет	150	95-235	110	55-250	160	60-405

Оценка фагоцитоза. Фагоцитоз - комплекс клеточных реакций, направленных на распознавание, поглощение и элиминацию из организма корпускулярных частиц размером более 0,5

мкм. Оценка каждой стадии фагоцитоза имеет определённое значение в идентификации поломок, возникающих в результате наследственных или приобретённых дефектов фагоцитарного процесса. Целесообразно исследовать все стадии фагоцитоза, а также цитокины, влияющие на функциональную активность фагоцитарных клеток.

Для оценки стадии хемотаксиса определяют экспрессию на поверхности фагоцитов рецепторов к основным хемокинам (IL8, некоторым компонентам комплемента).

Для определения адгезивных свойств фагоцитов проводят идентификацию молекул адгезии на их поверхности с помощью моноклональных антител. Чаще всего определяют следующие антигены: CD18, CD11a, CD11b, CD11c, CD62L, CD62E методом проточной цитометрии.

Нарушение адгезивных свойств фагоцитирующих клеток ведёт к их неспособности мигрировать в зону проникновения патогенного агента. Следствием таких нарушений является развитие тяжёлых гнойных рецидивирующих инфекций.

К традиционным методам оценки стадии поглощения относится подсчёт в окрашенных препаратах числа частиц, захваченных нейтрофилами и моноцитами (фагоцитарный индекс), и количества частиц, захваченных одной клеткой (фагоцитарное число). Анализ таких препаратов можно проводить с помощью светового и люминесцентного микроскопов. В качестве объекта фагоцитоза используют различные бактерии, дрожжевые грибы, простейшие или синтетические частицы. Определение указанных показателей имеет значение при комплексной диагностике как первичных (т.е. врожденных, генетически обусловленных) дефектов фагоцитов, так и вторичных иммунодефицитных состояний. Указанные состояния могут проявляться часто рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями, длительно не заживающими ранами, склонностью к послеоперационным осложнениям, и т.д.

Одним из самых распространенных способов определения способности образования активных форм кислорода на стадии переваривания является постановка НСТ-теста.

Повышение интенсивности образования активных форм кислорода происходит при бактериальных инфекциях, что позволяет дифференцировать их от острых вирусных инфекций, а также при некоторых аутоиммунных процессах (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит - болезнь Крона), при аллергических заболеваниях. Интенсивность образования активных форм кислорода снижается при иммунодефицитах, обусловленных недостаточностью фагоцитарной системы.

Если выявлены отклонения показателей в тестах 1 уровня и полученная информация является недостаточной для диагностики и лечения, рекомендуется более тщательно анализировать иммунный статус с помощью тестов 2 уровня. Но чаще всего, тесты 2 уровня используются не в клинической работе, а при научных исследованиях.

Комплекс тестов второго уровня может существенно варьировать в зависимости от поставленных врачом задач. Количество и качество их постоянно растут.

Иммунодиагностические методы 2-го уровня включают в себя определение:

1. относительное и абсолютное количество субпопуляций Т-лимфоцитов: Th1 типа, Th 2 типа, Th 3 типа;

2. фенотипические характеристики клеток иммунной системы на разных этапах иммуногенеза и иммунопоэза. Подобные исследования очень важны, например, для диагностики лейкозов и других онкологических заболеваний;

3. экспрессию активационных маркеров на поверхности иммунокомпетентных клеток. К таким маркерам относят: CD25, CD69, CD71, HLA-DR и др.;

4. оценка способности Т- и В-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на различные стимуляторы (антигены);

5. показатели апоптоза лимфоцитов;

6. оценка концентрации цитокинов, вырабатываемых Th 1 и 2 типа (ИФНгамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5);

7. активность киллерных лимфоцитов (Т-киллеров, НК-клеток и др.) с определением способности вырабатывать гранзимы и перфорин;

8. классы и подклассы иммуноглобулинов (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE);

9. наиболее типичные цитокины в сыворотке крови и различных биологических жидкостях;

10. различные этапы фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов;

11. другие показатели.

Для исследования иммунной системы используют различные биологические материалы:

1. цельная периферическая кровь (как правило, венозная) является наиболее частым материалом;

2. сыворотку крови - жидкую фракцию крови, освобожденную от фибриногена;

3. плазму крови, жидкую фракцию крови, содержащую фибриноген и, следовательно, способную к образованию сгустков фибрина;

4. клеточные элементы крови;

5. спинномозговую жидкость;

6. синовиальную жидкость;

7. бронхоальвеолярную жидкость;

8. выделения слизистых секретов половых органов (из канала шейки матки, влагалища, семенная жидкость);

9. выделения из носа (смывы или адсорбция на пористые материалы);

10. мочу;

11. слезную жидкость, зубодесневую жидкость и пр.;

12. супернатант с культивируемых *in vitro* клеток;

13. гомогенаты тканей (биопсия или *post mortem*);

14. цитоплазматические и ядерные компоненты клеток.

8.2. Патогенетический принцип оценки функций иммунной системы

При анализе иммунограмм чаще всего прибегают к патогенетическому принципу их интерпретации. Он основан на лабораторной оценке ключевых этапов иммунного ответа, по-

зволяющей установить уровень патогенетического дефекта в иммунной системе. С этой целью оценивают показатели, характеризующие различные стадии развития иммунного ответа, включая распознавание, активацию, пролиферацию, дифференцировку, эффекторные механизмы, формирование иммунной памяти, регуляцию и апоптоз.

Для оценки патогенетических механизмов иммунного процесса предложены разнообразные тесты, число которых постоянно растет. Для оценки процессов распознавания предложены следующие тесты:

1. взаимодействие лимфоцитов с макрофагами *in vitro*;
2. определение экспрессии молекул МНС класса II (презентация антигена);
3. оценка образования цитокинов (ИФН-гамма, ИЛ-4 и др.) Т-клетками при распознавании специфического антигена;
4. выявление специфических CD4 и/или CD8 Т-лимфоцитов с использованием комплексов рекомбинантных молекул.

Для оценки активации лимфоцитов определяют:

1. экспрессию лимфоцитами и другими клетками иммунной системы маркеров активации: CD25, CD69, CD71, HLA-DR и др.;
2. внутриклеточные сигнальные молекулы лимфоцитов, в том числе внутриклеточную концентрацию ионов Са;
3. уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) в сыворотке крови и других биологических жидкостях.

Если активация лимфоцитов блокируется до вступления в пролиферацию, то клетки подвергаются апоптозу и погибают. Такая массовая гибель активированных лимфоцитов лежит в основе феномена «апоптоза, индуцированного активацией». Этот феномен играет большую роль в патогенезе многих заболеваний человека, включая ВИЧ инфекцию. Возникает парадоксальная ситуация: выраженная активация клеток иммунной системы приводит к развитию иммунодефицита.

Для исследования пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток используют тесты на определение:

1. способности Т- и В-лимфоцитов усиливать пролиферацию

в ответ на различную стимуляцию (митогенами, антигенами).

Оценка эффекторных функций иммунокомпетентных клеток проводится с использованием следующих тестов:

1. оценка клеточной цитотоксичности (Т-киллеры, НК-клетки и др.);
2. образование иммуноглобулинов в культуре В-лимфоцитов *in vitro*;
3. образование клетками иммунной системы цитокинов и ответ на них *in vitro*.

Цитотоксические тесты проводят, чтобы оценить способность Т-киллеров, НК-клеток, макрофагов убивать соответствующие клетки-мишени *in vitro*.

Определение синтеза иммуноглобулинов в культуре антитело-образующих клеток *in vitro*, а также в сыворотке главные методы оценки функциональной активности В-лимфоцитов.

В настоящее время важное значение придается оценке иммунорегуляторного звена. Хотя до сих пор методы оценки числа и функций регуляторных Т-клеток трудоемки, некоторые из них находят применение в практике клинической иммунологии. Более доступны методы определения:

1. соотношения числа CD4 и CD8 Т-лимфоцитов;
2. соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке и различных биологических жидкостях;

В настоящее время все чаще в практической медицине используют этиологический принцип оценки иммунной системы, заключающийся в подборе определенных методов исследования, которые позволяют получить максимум информации о данной патологии исходя из этиологического фактора иммунопатологии. Например, при вирусной инфекции постановка всех тестов оценивающих иммунный статус необязательна. В этом случае, достаточную информацию дают:

1. оценка системы интерферонов;
2. исследование цитотоксических клеток (НК-клеток, Т-киллеров и др.), включая определение их количества и функциональной активности;

3. определение цитокинов, играющих важную роль в противовирусной защите (ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12 и др.)

СПИСОК ЛИТРАТУРЫ.

1. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 352 с.
2. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: «Медицинская литература», 2009. – 692.
3. Новикова, И.А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. – Минск: «Тесей», 2011. – 391,
4. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 352 с.: ил.
5. Хаитов, Р.М.. Иммунология.,учебник. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.
6. Цинкернагель, Н. Основы иммунологии / Н. Цинкернагель. – М.: «Мир»,2008. – 928 с.
6. Ярилин, А.А. Иммунология: Учебник / А.А. Ярилин. – М.: «ГЭОТАР- Медиа», 2010. – 749 с.: ил.
7. Ройт А. Бростофф Дж., Мейл Д. Основы иммунологии.-М.: МИР,2000.

Алиев Ш.Р., Залялиева М.В., Туйчиев Л.Н.,
Арипова Т.У., Алиев А.Ш.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Учебник по клинической иммунология

*Муҳаррир: С. Абдунабиева
Бадий муҳаррир: К. Бойхўжаев
Саҳифаловчи: М. Сайдалихўжаева*

Нашр. литц № 0038.
Босишга рухсат этилди 18.05.2020 й.
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. Офсет қоғози. "Times New Roman"
гарнитураси. Ҳисоб-нашр табоғи. 11,9.
Адади 200 дона. Буюртма № 25.

«DAVR MATBUOT SAVDO» босмахонасида чоп этилди. 100198,
Тошкент, Қўйлик 4 мавзе, 46.

